

Université de Montréal

**Codage de l'information visuelle par la plasticité et la
synchronisation des réponses neuronales dans le cortex
visuel primaire du chat**

par

Abdellatif Nemri

Département de Sciences Biologiques

Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Doctorat
en Sciences Biologiques

Décembre 2009

© Abdellatif Nemri, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Codage de l'information visuelle par la plasticité et la synchronisation des réponses
neuronales dans le cortex visuel primaire du chat.

présentée par :
Abdellatif Nemri

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Michel Anctil, président-rapporteur
Dr. Stéphane Molotchnikoff, directeur de recherche
Dr. Christian Casanova, membre du jury
Dr. Jose-Manuel Alonso, examinateur externe
Dr. Pierre Jolicoeur, représentant du doyen de la FES

Résumé

Les systèmes sensoriels encodent l'information sur notre environnement sous la forme d'impulsions électriques qui se propagent dans des réseaux de neurones. Élucider le code neuronal – les principes par lesquels l'information est représentée dans l'activité des neurones – est une question fondamentale des neurosciences. Cette thèse constituée de 3 études (E) s'intéresse à deux types de codes, la synchronisation et l'adaptation, dans les neurones du cortex visuel primaire (V1) du chat. Au niveau de V1, les neurones sont sélectifs pour des propriétés comme l'orientation des contours, la direction et la vitesse du mouvement. Chaque neurone ayant une combinaison de propriétés pour laquelle sa réponse est maximale, l'information se retrouve distribuée dans différents neurones situés dans diverses colonnes et aires corticales. Un mécanisme potentiel pour relier l'activité de neurones répondant à des items eux-mêmes reliés (e.g. deux contours appartenant au même objet) est la synchronisation de leur activité. Cependant, le type de relations potentiellement encodées par la synchronisation n'est pas entièrement clair (E1). Une autre stratégie de codage consiste en des changements transitoires des propriétés de réponse des neurones en fonction de l'environnement (adaptation). Cette plasticité est présente chez le chat adulte, les neurones de V1 changeant d'orientation préférée après exposition à une orientation non préférée. Cependant, on ignore si des neurones spatialement proches exhibent une plasticité comparable (E2). Finalement, nous avons étudié la dynamique de la relation entre synchronisation et plasticité des propriétés de réponse (E3).

Résultats principaux — (E1) Nous avons montré que deux stimuli en mouvement soit convergent soit divergent élicitent plus de synchronisation entre les neurones de V1 que deux stimuli avec la même direction. La fréquence de décharge n'était en revanche pas différente en fonction du type de stimulus. Dans ce cas, la synchronisation semble coder pour la relation de cocircularité dont le mouvement convergent (centripète) et divergent (centrifuge) sont deux cas particuliers, et ainsi pourrait jouer un rôle dans l'intégration des

contours. Cela indique que la synchronisation code pour une information qui n'est pas présente dans la fréquence de décharge des neurones.

(E2) Après exposition à une orientation non préférée, les neurones changent d'orientation préférée dans la même direction que leurs voisins dans 75% des cas. Plusieurs propriétés de réponse des neurones de V1 dépendent de leur localisation dans la carte fonctionnelle corticale pour l'orientation. Les comportements plus diversifiés des 25% de neurones restants sont le fait de différences fonctionnelles que nous avons observé et qui suggèrent une localisation corticale particulière, les singularités, tandis que la majorité des neurones semblent situés dans les domaines d'iso-orientation.

(E3) Après adaptation, les paires de neurones dont les propriétés de réponse deviennent plus similaires montrent une synchronisation accrue. Après récupération, la synchronisation retourne à son niveau initial. Par conséquent, la synchronisation semble refléter de façon dynamique la similarité des propriétés de réponse des neurones.

Conclusions — Cette thèse contribue à notre connaissance des capacités d'adaptation de notre système visuel à un environnement changeant. Nous proposons également des données originales liées au rôle potentiel de la synchronisation. En particulier, la synchronisation semble capable de coder des relations entre objets similaires ou dissimilaires, suggérant l'existence d'assemblées neuronales superposées.

Mots-clés : Électrophysiologie, Chat, Cortex, Vision, Synchronie, Intégration sensorielle, Perception, Adaptation, Plasticité

Abstract

Sensory systems encode information about our environment into electrical impulses that propagate in networks of neurons. Understanding the neural code – the principles by which information is represented in neuronal activity – is one of the most fundamental issues in neuroscience. This thesis investigates in a series of 3 studies (S) two coding mechanisms, synchrony and adaptation, in neurons of the cat primary visual cortex (V1). In V1, neurons display selectivity for image features such as contour orientation, motion direction and velocity. Each neuron has at least one combination of features that elicits its maximum firing rate. Visual information is thus distributed among numerous neurons within and across cortical columns, modules and areas. Synchronized electrical activity between cells was proposed as a potential mechanism underlying the binding of related features to form coherent perception. However, the precise nature of the relations between image features that may elicit neuronal synchrony remains unclear (S1). In another coding strategy, sensory neurons display transient changes of their response properties following prolonged exposure to an appropriate stimulus (adaptation). In adult cat V1, orientation-selective neurons shift their preferred orientation after being exposed to a non-preferred orientation. How the adaptive behavior of a neuron is related to that of its neighbors remains unclear (S2). Finally, we investigated the relationship between synchrony and orientation tuning in neuron pairs, especially how synchrony is modulated during adaptation-induced plasticity (S3).

Main results — (S1) We show that two stimuli in either convergent or divergent motion elicit significantly more synchrony in V1 neuron pairs than two stimuli with the same motion direction. Synchronization seems to encode the relation of cocircularity, of which convergent (centripetal) and divergent (centrifugal) motion are two special instances, and could thus play a role in contour integration. Our results suggest that V1 neuron pairs transmit specific information on distinct image configurations through stimulus-dependent synchrony of their action potentials.

(S2) We show that after being adapted to a non-preferred orientation, cells shift their preferred orientation in the same direction as their neighbors in most cases (75%). Several response properties of V1 neurons depend on their location within the cortical orientation map. The differences we found between cell clusters that shift in the same direction and cell clusters with both attractive and repulsive shifts suggest a different cortical location, iso-orientation domains for the former and pinwheel centers for the latter.

(S3) We found that after adaptation, neuron pairs that share closer tuning properties display a significant increase of synchronization. Recovery from adaptation is accompanied by a return to the initial synchrony level. Synchrony therefore seems to reflect the similarity in neurons' response properties, and varies accordingly when these properties change.

Conclusions — This thesis further advances our understanding of how visual neurons adapt to a changing environment, especially regarding cortical network dynamics. We also propose novel data about the potential role of synchrony. Especially, synchrony appears capable of binding various features, whether similar or dissimilar, suggesting superimposed neural assemblies.

Keywords: Electrophysiology, Synchronization, Feature binding, Vision, Cortex, Cat, Orientation tuning, Adaptation, Plasticity

Table des matières

Page d'identification du jury	page ii
Résumé et mots-clés	page iii
Abstract and keywords	page v
Table des matières	page vii
Liste des figures	page x
Liste des sigles et abréviations	page xii
Dédicace	page xiii
Remerciements	page xiv
Chapitre 1. INTRODUCTION.....	1
1.1. Organisation générale du système visuel.....	1
1.2. Le système visuel du chat : organisation fonctionnelle	4
1.3. Codage de l'information visuelle.....	8
1.4. Synchronisation neuronale : un code relationnel ?	12
1.5. Plasticité des profils de réponse des neurones	17
1.6. Hypothèses et objectifs	22
1.6.1. Rôle de la synchronisation neuronale dans le codage de l'information visuelle	22
1.6.2. Étude de la plasticité adaptative des réponses neuronales en fonction des stimuli visuels.....	23
1.6.3. Étude de la relation entre les propriétés de réponse et la synchronisation neuronale.....	23
1.7. Contribution de l'auteur aux articles de la thèse.....	24
Chapitre 2. ARTICLE INTITULÉ : Pair-wise synchrony and firing rate in response to motion patterns in cat V1	26
2.1 Abstract.....	28
2.2 Introduction.....	29

2.3 Material and methods.....	31
2.4 Results.....	36
2.5 Discussion.....	40
2.6 Acknowledgments.....	43
2.7 References.....	43
Figures.....	52
Chapitre 3. ARTICLE INTITULÉ : Adaptive behavior of neighboring neurons during adaptation-induced plasticity of orientation tuning in V1.....	65
3.1 Abstract.....	67
3.2 Background.....	68
3.3 Methods.....	69
3.4 Results and discussion.....	74
3.5 Conclusions.....	79
3.6 Authors' contributions.....	81
3.7 Acknowledgments.....	81
3.8 References.....	81
Figures.....	85
Chapitre 4. ARTICLE INTITULÉ : Synchrony between orientation-selective neurons is modulated during adaptation-induced plasticity in cat visual cortex.....	92
4.1 Abstract.....	94
4.2 Background.....	95
4.3 Results.....	96
4.4 Discussion.....	103
4.5 Conclusions.....	108
4.6 Methods.....	109
4.7 Authors' contributions.....	115
4.8 Acknowledgements.....	115
4.9 References.....	115

Figures.....	124
5. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	139
5.1 Résultats principaux.....	139
5.2 Encodage sensoriel par les corrélations temporelles.....	140
Mécanismes.....	141
Rôles potentiels de la synchronisation.....	141
Considérations méthodologiques.....	144
Considérations théoriques.....	146
5.3 Plasticité.....	148
Mécanismes.....	151
Perspectives.....	153
6. CONCLUSION.....	155
Bibliographie.....	I
Curriculum vitae.....	VI

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1 : Codage par assemblées de neurones synchronisés – principe.....	15
Figure 2 : Codage par assemblées de neurones synchronisés - éléments de preuve expérimentale.....	16
Figure 3 - Plasticité de la sélectivité à l'orientation des neurones de l'aire V1	19
Figure 4 – Illusion perceptuelle et plasticité des cartes de sélectivité à l'orientation	20

Chapitre 2

Figure 1 - Methodology	53
Figure 2 - Mean firing rate for the population of neuron pairs (n = 86) in response to the 4 motion patterns.....	55
Figure 3 - Mean synchronization index for the population of neuron pairs (n = 86) in response to the 4 motion patterns.....	56
Figure 4 - Synchrony and firing rate for codirectional vs. convergent/divergent motion patterns	57
Figure 5 - Relationship between synchrony and firing rate	58
Figure 6 - Distribution of the synchrony-tuning index across the population of neuron pairs	60
Figure 7 - Two examples of synchrony tuning	61
Figure 8 - Example of a neuron that synchronizes its activity with different neurons depending on the type of visual motion pattern	62
Figure 9 – Relationship between direction selectivity and synchrony tuning	64

Chapitre 3

Figure 1 - Protocol and average tuning curves for adaptation-induced plasticity of orientation tuning	86
Figure 2 - Site-by-site adaptation-induced plasticity of orientation tuning	88

Figure 3 - Examples of attractive and repulsive orientation tuning shifts for cells recorded by the same microelectrode tip	89
Figure 4 - Absolute shift amplitude, tuning bandwidth and diversity of orientation tuning for homogeneous vs. non-homogeneous sites.....	91

Chapitre 4

Figure 1 - Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in two V1 neuron pairs....	125
Figure 2 - Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in a population of 72 neurons	127
Figure 3 - Synchrony level in relation to the preferred orientation difference in neuron pairs prior to adaptation	129
Figure 4 - Synchrony and tuning properties difference	132
Figure 5 - Firing rate and synchrony strength.....	133
Figure 6 - Mean SI of cells pairs for the initial optimal (n = 82) and the adapting (n = 52) orientation in the three experimental conditions.....	134
Figure 7 - Relationship between the preferred orientation difference of cells and synchrony strength.....	136
Figure 8 - Comparison of synchrony modulation between neuron pairs that recovered and neuron pairs that failed to recover their initial preferred orientation difference.....	138

Liste des sigles et abréviations

BBS	Binding-by-synchrony (liage par la synchronie)
CGL	Corps genouillé latéral
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
ms	Milliseconde
MT/V5	Aire temporelle médiane

À mes parents.

Remerciements

Une thèse de doctorat est le résultat d'un projet autant individuel que collectif. Et la liste est longue des personnes qui ont contribué, à divers niveaux, au succès de ce projet.

À l'université :

Mr. Molotchnikoff, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et dirigé la recherche qui constitue cette thèse.

Narcis, camarade des hauts et des bas, et il y en a eu beaucoup, du rejet d'un manuscrit aux rives ensoleillées de la Neva.

Svetlana, pour nous avoir appris l'électrophysiologie et pour sa bonne nature.

Mon excellent jury de thèse, ainsi que mon jury d'examen prédoctoral.

Hélène Lavigne, qui a rendu mon enseignement plus facile avec le sourire en prime.

Pierre-Camille, Marilyne, Serguei, Ardeshir, camarades de laboratoire.

Maria van der Knaap et Bruno Viens, bienfaiteurs administratifs.

Le secteur académique du Département de Sciences Biologiques, ses professeurs et la FES pour leur support.

Le CERNEC pour son support. Mention spéciale à Mrs Guillemot et Leporé.

À l'université et en dehors, mon système de support :

Adnane qui a relu et corrigé presque tous les articles de thèse de Narcis et moi-même. Toutes les autres personnes qui ont lu et commenté nos articles, et partagé des discussions intéressantes. Mention spéciale à Bruno, Martha, Rob et Guillaume B.

Sandrine, Vincent et Annie L pour les pauses café interminables, conseils, encouragements, rires et délires.

Hédi, Ghazi, Léonie, Rodrigue et Racky, toujours là, le 5 majeur...☺. Xavier, Ophélie, Héla, Sonja, Andrea, le reste de la joyeuse bande. Dou et Asmàa !! Et Jérôme, good times...

Amélie, Fabian, Annie B, Saad, Laure, Marie-Claude, Marie-Claire, Roland, Pascal, Maxime L, Bilal, Guillaume B, Guillaume D, Raymond, Ha-Loan et Paul pour les conversations de couloir et tout le reste.

Tous les autres amis avec lesquels j'ai partagé un bon moment durant ma vie montréalaise.

Le Second Cup de Côte-des-Neiges, mon autre bureau.

Chapitre 1. INTRODUCTION

Le système visuel est essentiel à notre rapport au monde, car la plupart de nos impressions sur celui-ci, ainsi que la plupart de nos souvenirs, sont basés sur notre perception visuelle. Cette perception résulte de l'activité distribuée de millions de neurones de la rétine au cortex. Malgré les progrès considérables qui ont suivi les travaux fondateurs de David Hubel et Torsten Wiesel (cf. Livingstone & Hubel, 1988 pour une revue), de nombreuses questions restent ouvertes autant sur la connectivité des réseaux neuronaux qui constituent le système visuel que leurs fonctions. En particulier, l'élucidation du code neuronal – les principes par lesquels l'information est représentée dans l'activité des neurones – est une question fondamentale et transversale des neurosciences. Cette introduction décrit successivement l'organisation générale du système visuel, le système visuel du chat, la problématique du code neuronal, puis plus spécifiquement la synchronisation et la plasticité des réponses neuronales.

1.1. Organisation générale du système visuel

Les connaissances actuelles sur les structures et fonctions du système visuel humain sont basées en grande partie sur des extrapolations issues d'un petit nombre de modèles animaux, dont les principaux sont le chat et le macaque (Casagrande & Xu, 2004). En effet, au-delà des raisons pratiques, et bien qu'il y ait des différences inter-espèces, plusieurs caractéristiques du système visuel des mammifères semblent communes à de nombreuses espèces. On présente ici brièvement le système visuel des primates afin d'avoir une base pour (i) aborder les principes généraux d'organisation du système visuel et (ii) pouvoir passer d'une espèce à l'autre selon les résultats disponibles, et donc établir quand c'est possible des liens entre notre modèle animal, le chat, et le sujet d'intérêt, la perception visuelle chez l'Homme.

L'oeil est conçu de façon à projeter les scènes visuelles sur la rétine avec un minimum de distorsions optiques. La perception visuelle commence dans la rétine où la

lumière reçue est transformée en signal électrique par une cascade biochimique qui se produit dans les cônes et les bâtonnets. Ces photorécepteurs projettent vers les cellules bipolaires, qui à leur tour font synapse avec les cellules ganglionnaires, ces dernières constituant la porte de sortie de l'information visuelle au niveau de la rétine. Les axones des cellules ganglionnaires se rassemblent pour former le nerf optique. Après une décussation partielle au niveau du chiasma optique, ils vont former les tractus optiques dont 90 % des axones¹ arrivent dans un noyau thalamique, le corps genouillé latéral (CGL). Depuis le CGL, les axones s'organisent en faisceaux, les radiations optiques, qui vont projeter sur le cortex visuel primaire dans le lobe occipital. Chez le macaque, le plus étudié des primates non-humains, plus de 50% de la surface néocorticale est impliquée dans le traitement de l'information visuelle, contre 11% pour le somatosensoriel, et 3% pour l'auditif (Van Essen, 2004). Bien que la cartographie du cortex soit encore en cours², une quarantaine d'aires visuelles distinctes ont été décrites. Deux voies principales vont émerger à partir du cortex visuel primaire (Ungerleider & Mishkin, 1982) : la *voie ventrale*, dirigée vers le lobe temporal, qui est impliquée dans la reconnaissance des objets, et la *voie dorsale*, dirigée vers le cortex pariétal, qui est impliquée dans l'appréciation des relations spatiales entre objets et le guidage visuel.

Cette description succincte de l'anatomie du système visuel va nous permettre de décrire ses principes organisationnels. En effet, le système visuel est organisé de manière **parallèle** : dès la rétine, des cellules ganglionnaires de type différent vont donner naissance à des voies fonctionnellement distinctes, par exemple les voies parvo- et magnocellulaires, qui participent à l'établissement des deux voies principales dans le cortex visuel extra-strié, les voies ventrale et dorsale. Il est aussi organisé de manière **hiérarchique** ; on peut voir le

¹ Les 10% restants projettent vers le collicule supérieur, le prétectum et le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, voies impliquées respectivement dans les saccades oculaires, les réflexes pupillaires, et la détection des niveaux d'éclairement qui vont influencer une grande variété de fonctions végétatives.

² La cartographie corticale est confrontée à 3 difficultés : (i) les frontières entre les différentes aires sont subtiles, (ii) il existe une hétérogénéité interne dans certaines aires, qui se manifeste par l'existence de modules, d'asymétries et de gradients, (iii) il y a une importante variabilité inter-individuelle.

mécanisme neuronal de la vision comme un processus séquentiel où les signaux de bas niveau en provenance de la rétine sont transformés en représentations plus élaborées au cours des étapes de traitement successives (Ungerleider & Pasternak, 2004). Cela se manifeste par une augmentation graduelle de la taille moyenne des champs récepteurs et de la complexité des propriétés de réponse des cellules. Cette organisation hiérarchique se manifeste également par l'augmentation du temps de latence des réponses neuronales lorsqu'on enregistre des cellules depuis le cortex visuel primaire jusqu'au lobe temporal par exemple (Bullier, 2004).

Cependant, bien que le traitement de l'information soit principalement séquentiel, il existe des **voies de rétroaction** à tous les niveaux. Leurs fonctions précises ne sont pas connues, mais elles seraient impliquées dans des processus attentionnels (Groh *et al.*, 1996) et dans la ségrégation figure/fond (Zipser *et al.*, 1996). Il existe aussi des connexions de type intermédiaire, entre des aires au même niveau de la hiérarchie visuelle, ce qui représente un substrat anatomique pour des interactions entre les voies ventrale et dorsale (Ungerleider & Pasternak, 2004).

Un autre principe gouverne l'organisation du système visuel : la **rétinotopie**. Deux cellules proches dans la rétine vont projeter sur deux cellules proches dans une aire corticale visuelle. Cela aboutit à des représentations ordonnées du champ visuel dans les aires corticales visuelles, des cartes rétinotopiques. Il y a entre 10 et 12 aires ayant une organisation visuotopique clairement caractérisée (Van Essen, 2004). Quand on progresse dans la hiérarchie, les cartes rétinotopiques deviennent moins précises, du fait de l'augmentation de la taille des champs récepteurs, qui finissent par couvrir la totalité du champ visuel dans l'aire MT/V5 et au-delà dans le cas de la voie ventrale.

1.2. Le système visuel du chat : organisation fonctionnelle

Le cortex visuel du chat (Payne & Peters, 2002) est un système de choix dans l'étude de la vision et de la dynamique corticale. En effet, le chat possède un système visuel très performant, proche de celui des primates, incluant la vision stéréoscopique (Fox & Blake, 1971; Ptito *et al.*, 1991). De plus, on dispose de systèmes de coordonnées stéréotaxiques très fiables, car il y a peu de variabilité dans la disposition des circonvolutions et sillons cérébraux et une grande uniformité dans la position et la taille des structures sub-corticales.

La notion de champ récepteur est fondamentale en neurophysiologie sensorielle. Le champ récepteur d'un neurone visuel est la zone de la rétine (*i.e.* la zone du champ visuel) qui, lorsqu'elle est stimulée de façon appropriée, provoque une réponse du neurone (Hartline, 1938). Les cellules impliquées dans la vision, depuis la rétine jusqu'aux aires visuelles corticales, ont un champ récepteur dont les propriétés vont varier en fonction de la voie fonctionnelle à laquelle elles appartiennent ainsi que de leur position dans la hiérarchie.

Rétine/CGL – Au début des années 1950, Stephen Kuffler a commencé à enregistrer l'activité de cellules ganglionnaires isolées. Il a découvert que ces cellules de la rétine déchargent continuellement, même à l'obscurité, et que la lumière module leur activité spontanée. Leurs champs récepteurs sont de forme concentrique, avec un centre et une périphérie, et il en existe deux types : 'centre *on*' ou 'centre *off*' (la périphérie étant de signe opposé au centre), dans des proportions équivalentes. L'illumination d'une zone '*on*' augmente l'activité de la cellule ganglionnaire, alors que l'illumination d'une zone '*off*' la diminue, avec un regain d'activité après l'arrêt de l'illumination. Une stimulation de tout le champ récepteur a peu d'effet. Kuffler en a déduit un principe clé d'organisation du système visuel : les cellules du système visuel sont sensibles au *contraste* (Kuffler, 1953).

On le constate aisément à l'aide de l'illusion visuelle consistant en un objet gris qui paraît plus foncé sur fond blanc que sur fond noir. Dans la rétine du chat, il existe trois types de cellules ganglionnaires morphologiquement distincts, α , β et γ (dans des proportions de 5%, 35% et 60%), qui correspondent fonctionnellement aux voies Y, X, et W (Payne & Peters, 2002). Les 3 classes fonctionnelles comportent des cellules à centre *on* et à centre *off*. Les cellules Y (alpha) ont un grand champ récepteur et répondent préférentiellement à des stimuli de contraste faible, de basse fréquence spatiale, ainsi qu'à des cibles se mouvant rapidement. Les cellules X (bêta) ont un plus petit champ récepteur, et elles sont sensibles à des stimuli de contraste élevé, haute fréquence spatiale (structure fine) et basse vitesse de mouvement. Les cellules Y sont impliquées dans la vision globale/grossière et la détection du mouvement, tandis que les cellules X sont impliquées dans la vision fine. La contribution des cellules W (gamma) à la vision est mal connue. Malgré leur grand nombre et une grande variabilité de leurs propriétés, elles répondent plutôt faiblement en comparaison aux cellules X et Y, et ont des fibres à faible vitesse de conduction. À l'exception d'un antagonisme plus marqué entre les zones *on* et *off*, les neurones du CGL ont des propriétés similaires à celles des cellules ganglionnaires.

Aire 17 - Les signaux portés par les différents types fonctionnels de fibres sortant du CGL se mélangent pour la première fois dans les cellules pyramidales du cortex. Cette convergence contribue, avec les connexions intracorticales³ (Peters & Payne, 1993) à la génération des *propriétés émergentes* des neurones corticaux. En effet, les neurones du cortex visuel primaire du chat sont regroupés en fonction de leur préférence pour certains paramètres du stimulus visuel (e.g. position, orientation, fréquence spatiale et œil de présentation). Cette *organisation modulaire*, d'abord mise en évidence par des études anatomiques et électrophysiologiques, est apparue plus clairement à l'aide du marquage au

³ Les afférences géniculocorticales ne représentent que 5 % de l'ensemble des afférences excitatrices des neurones de la couche 4 (Peters & Payne, 1993)

2-déoxyglucose et des techniques d'imagerie fonctionnelle qui permettent de cartographier le cortex pour une fonction donnée.

À la suite des travaux de Kuffler (1953) sur la rétine et de Mountcastle (1957) sur le cortex somatosensoriel, Hubel et Wiesel (1959) ont exploré le cortex visuel du chat anesthésié à l'aide des mêmes techniques électrophysiologiques. Ils ont découvert que les neurones de l'aire 17 étaient dans leur grande majorité sélectifs à l'orientation des barres lumineuses présentées dans leur champ récepteur. Des cellules sélectives pour la direction ainsi que pour l'œil de présentation, avec divers degrés de dominance oculaire, ont également été décrites. Par la suite, ils ont montré que les neurones de l'aire 17 pouvaient être classés en fonction de l'organisation spatiale de leur champ récepteur (Hubel & Wiesel, 1962). Ils ont décrit deux classes de cellules : simples et complexes. Les cellules ayant les 4 propriétés suivantes ont été nommées cellules simples : des régions *on* et *off* spatialement distinctes, une sommation à l'intérieur de chaque région, un antagonisme entre les régions *on* et *off* et enfin, des propriétés de réponse prévisibles à partir de la disposition spatiale des régions excitatrices et inhibitrices. Les cellules ne répondant pas à ces critères ont été définies comme complexes (une cellule complexe fut définie originellement comme une cellule sélective pour l'orientation qui n'est pas une cellule simple.). Suivant ces critères, les cellules simples sont comparables à des filtres de type linéaire. Il a été montré plus tard que c'était approximativement le cas, et l'on a développé des méthodes de classification plus quantitatives. Ces méthodes sont basées sur le fait qu'une cellule aux propriétés linéaires, excitée par un stimulus de type sinusoïdal, va montrer une *modulation* sinusoïdale de sa fréquence de décharge, à la fréquence temporelle du stimulus (Skottun *et al.*, 1991). Les cellules classées selon leur indice de modulation forment une distribution bimodale correspondant aux deux types de cellules, simple et complexe. Cependant, Hubel et Wiesel ont observé que les cellules de V1 répondaient souvent mieux à des barres lumineuses en mouvement, et ont classifié certaines cellules avec de tels stimuli, ce qui peut prêter à confusion, car leurs critères sont définis pour des stimuli stationnaires. D'autres auteurs ont déterminé des critères de classification pour des stimuli en mouvement (Pettigrew *et al.*,

1968; Orban, 1984). Les cellules simples sont présentes dans les couches qui reçoivent des afférences du CGL, tandis que les cellules complexes sont plutôt présentes dans les autres couches (Martinez *et al.*, 2005). La forme allongée des zones *on* et *off* du champ récepteur des cellules simples a incité Hubel et Wiesel à concevoir un modèle hiérarchique : les cellules simples feraient une transformation initiale des signaux en provenance du CGL, tandis que les cellules complexes se chargeraient de transformations plus sophistiquées en combinant des signaux issus de cellules simples. Lors de leur étude des aires 18 et 19, Hubel et Wiesel (1965) ont classé toutes les cellules comme étant complexes ou hypercomplexes. Les cellules hypercomplexes ont un champ récepteur similaire à celui des cellules complexes, sauf qu'elles répondent mieux à une barre lumineuse courte qu'à une longue. Le fait qu'on ne trouve pas de telles cellules dans l'aire 17, ajouté à l'absence de cellules simples dans les aires 18 et 19, a amené Hubel et Wiesel à concevoir un modèle de connexion hiérarchique entre les aires 17, 18 et 19. Ce modèle a cependant été remis en cause par la description de cellules hypercomplexes dans l'aire 17, et par le fait qu'on trouve plus de cellules simples dans l'aire 18 que dans l'aire 17. D'autre part, il a été établi que l'hypercomplexité (« end-stopping ») était une propriété dont le degré peut varier de 0 à 100%, ce qui exclut l'existence d'une classe de cellules hypercomplexes (pour une revue, cf. Orban, 1984). Dans l'ensemble, la classification simple/complexe est contestée, mais elle reste en usage jusqu'à aujourd'hui.

En parcourant le cortex visuel primaire orthogonalement vis-à-vis de sa surface, ou avec un léger angle d'inclinaison, à l'aide d'une électrode, Hubel et Wiesel (1962) ont fait une autre découverte importante. Les cellules enregistrées lors d'une pénétration orthogonale à la surface ont toutes des champs récepteurs similaires, avec la même orientation optimale, alors que les cellules enregistrées lors d'une pénétration tangentielle voient leur orientation optimale changer de manière quasi continue. L'orientation optimale varie d'un point à l'autre de la surface corticale à un rythme de 120 degrés d'angle visuel par millimètre. Ces expériences ont permis d'établir que le cortex visuel primaire était organisé en colonnes d'orientation, regroupant des cellules aux propriétés similaires de la

pie-mère à la substance blanche. Le concept a été étendu un peu plus tard pour décrire une structure plus étendue, l'*hypercolonne* (diamètre $\sim 1.5\text{mm}$), qui contient une représentation de toutes les orientations (Hubel & Wiesel, 1974). Tous ces résultats ont été confirmés suite à l'apparition de l'imagerie optique, une technique qui permet de mesurer indirectement l'activité à la surface du cortex avec une résolution spatiale inférieure au millimètre (Bonhoeffer & Grinvald, 1991; Bonhoeffer *et al.*, 1995).

1.3. Codage de l'information visuelle

Un des fondements du fonctionnement cérébral est décrit par la *théorie de la localisation fonctionnelle*. Au niveau macroscopique, l'observation de déficits causés par des lésions locales a permis d'établir que différentes parties du cerveau traitaient différentes *modalités*, telles que la vision, l'audition et divers aspects du langage. Durant les dernières décennies, la théorie de la localisation a été raffinée jusqu'au niveau microscopique, où le neurone, et parfois la synapse, constituent l'unité de traitement de l'information. De nombreuses études ont consisté à enregistrer l'activité d'un neurone en cherchant le type d'événement qui déclenche une réponse, généralement sous la forme d'une augmentation de la fréquence de décharge.

Le cerveau traite de l'information sensorielle et motrice à plusieurs niveaux. À chacun de ces niveaux, des représentations neurales des propriétés d'un stimulus ou de la commande motrice sont transmises entre neurones, sous la forme de trains de potentiels d'action. Les neurones sont considérés comme des unités de calcul qui traitent un flux d'information, sous la forme d'un flux entrant de potentiels post-synaptiques et d'un flux sortant consistant en un train de potentiels d'action. La capacité de calcul des neurones leur est conférée par l'architecture de leur arbre dendritique et la répartition sur cet arbre des synapses excitatrices et inhibitrices, ainsi que la possibilité de conserver une trace des événements passés grâce entre autres à des mécanismes de plasticité synaptique.

La question du codage neuronal est centrale et transversale en neuroscience. Elle revient à se demander en quoi consistent les représentations neurales : leur nature, et la façon dont elles sont transmises et stockées, cela dans les $\sim 10^{10}$ neurones du cortex cérébral reliés par $\sim 6 \cdot 10^{13}$ synapses chez l'Homme (Shepherd, 2004).

La rétine reçoit des rayons lumineux, qu'elle transforme en signaux électriques. Le but du système visuel est de donner du sens à ces signaux, d'en extraire de l'information biologiquement utile. Le résultat est la scène visuelle que nous percevons, avec ses détails de forme, profondeur, mouvement, couleur et texture. Un code neural pour les systèmes sensoriels est contraint par les propriétés desdits systèmes. Par exemple, un éventuel code doit être compatible avec la sensibilité du système visuel où quelques photons suffisent à induire une perception consciente (Hecht *et al.*, 1942; Sakitt, 1972) ainsi qu'avec l'invariance de la reconnaissance des objets par rapport à un changement de taille, de position ou de perspective. Il existe plusieurs codes possibles basés sur les processus physiologiques découlant des propriétés physico-chimiques connues des neurones. Ces codes pourraient exister simultanément ou non à tous les niveaux de traitement de l'information visuelle. Le codage neuronal est classifié en deux grandes catégories : les codes par le taux de décharge, et les codes temporels (Johnson *et al.*, 2001).

Codes par le taux de décharge

Le codage par le taux de décharge (Adrian & Zotterman, 1926) constitue la première formulation d'un code neural, et a été initialement décrit dans le système somatosensoriel, où l'intensité du stimulus est codée par la fréquence de décharge. En plus de récepteurs dont la relation intensité/fréquence est linéaire, on trouve des récepteurs qui répondent uniquement aux changements d'intensité du stimulus. Le codage par la fréquence est aussi présent dans le système moteur : la force et la durée de la contraction musculaire sont contrôlées par la fréquence de décharge des motoneurones.

Le codage par la fréquence existe également dans le système visuel. Par exemple, la sélectivité à l'orientation des neurones de V1 est définie par rapport à leur fréquence de décharge (cf. Figure 3). La sélectivité à l'orientation est un exemple de cas où la réponse d'un seul neurone est insuffisante pour déterminer le stimulus. En effet, si les neurones répondent de façon optimale pour un stimulus donné, ils répondent aussi, moindrement, à toute une gamme de stimuli. Notons ici que lorsqu'un neurone B reçoit un train de potentiels d'action d'une certaine fréquence d'un neurone A, c'est toute l'information dont il dispose. Or, les courbes stimulus/réponse pour l'orientation des contours sont de type gaussien. Du fait de leur symétrie, le neurone A répondra avec la même fréquence pour deux stimuli ayant la même distance par rapport à l'orientation préférée du neurone. Par exemple, si l'orientation préférée du neurone est 90 degrés, la réponse sera la même pour des contours orientés soit à 70 degrés soit à 110 degrés. Le neurone B aura donc besoin d'information additionnelle, en provenance d'autres neurones, afin de déterminer l'orientation du contour.

Dans le cortex moteur primaire, on trouve des neurones qui déchargent préférentiellement pour une direction donnée du mouvement du bras (Georgopoulos *et al.*, 1982). Comme pour l'orientation dans l'exemple décrit ci haut, connaître la réponse d'un seul neurone ne permet pas d'identifier le stimulus, ici la direction du mouvement. À partir de cette observation, Georgopoulos a proposé l'hypothèse d'un *codage populationnel*. Considérons une population de cellules : chaque cellule est représentée par un vecteur, ayant pour direction sa direction préférentielle, et pour norme sa fréquence de décharge au temps t . La somme de tous les vecteurs donne le vecteur du mouvement au temps t . La question principale, une fois que l'on a identifié ce flux d'information ascendant un système hiérarchisé, est de savoir comment l'information est représentée aux étapes supérieures de la hiérarchie, et comment elle est rendue disponible aux processus perceptuels, cognitifs et mnésiques (Quiroga *et al.*, 2008).

À l'extrême, en assumant une organisation hiérarchique des systèmes sensoriels, le codage fréquentiel conduit à la cellule cardinale, communément appelée cellule grand-mère. En effet, les neurones les plus proches des récepteurs sensoriels reçoivent une information partielle sur l'environnement sensoriel. En progressant dans la hiérarchie, l'information va progressivement converger vers un plus petit nombre de neurones. Il est démontré qu'à chaque niveau supérieur de traitement de l'information, les neurones répondent spécifiquement à des stimuli de complexité croissante (e.g. CGL vs. cortex visuel primaire). Ultimement, dans un tel modèle, on devrait pouvoir trouver un neurone qui répond spécifiquement pour notre grand-mère, que ce soit son image, sa voix ou toute autre information sensorielle. Dans son article classique, Barlow (1972) propose 5 dogmes qui font le lien entre le neurone et la sensation. Dans le 4^{ème} dogme, il définit la perception comme l'activation d'une petite sélection de cellules depuis une grande population de neurones de haut niveau, chacun de ces neurones correspondant à un événement extérieur complexe au point que l'on pourrait le symboliser par un mot. Son 5^{ème} dogme associe une fréquence de décharge élevée dans ces neurones avec un degré élevé de certitude que l'élément détecté par le neurone est présent. Plusieurs raisons pratiques s'opposent à l'idée de cellule cardinale, mais récemment, des neurones répondant quasi exclusivement à des photos d'une célébrité ou un monument particulier ont été décrits dans le lobe temporal médian chez l'humain, en particulier dans l'hippocampe (Quiroga *et al.*, 2005). Il a même été observé des neurones répondant spécifiquement et de la même façon pour une photo, une caricature et le nom manuscrit d'une célébrité. Les mêmes auteurs excluent cependant la notion de cellule cardinale (Quiroga *et al.*, 2008).

Codes temporels

Les codes temporels assument que le temps d'occurrence des potentiels d'action représente une information importante que les neurones utilisent pour encoder et décoder les signaux qu'ils échangent. De tels codes temporels peuvent coexister en parallèle avec

des codes basés sur la fréquence de décharge. Leur intérêt théorique est donc considérable, car l'utilisation de l'organisation temporelle des décharges multiplie la capacité des neurones à échanger de l'information.

Les codes temporels comprennent l'hypothèse de la corrélation temporelle, mais aussi l'activité rythmique oscillatoire (Buzsaki & Draguhn, 2004) et le codage par la latence du premier potentiel d'action (Thorpe *et al.*, 2001). Ces codes ont été proposés en partie en réaction aux implications les plus extrêmes d'un codage s'appuyant uniquement sur le taux de décharge, comme la cellule cardinale : si un neurone précis est nécessaire pour représenter chaque percept (Grand-mère, objets...), il n'y en aurait jamais assez pour couvrir l'énorme variété de nos percepts. De plus, il est peu vraisemblable que la décharge d'une seule cellule puisse contenir toute la richesse d'un percept. Certains chercheurs avancent également que plusieurs réponses comportementales sont trop rapides pour que les processus sensoriels sous-jacents se basent sur l'estimation de fréquences de décharge dans des fenêtres temporelles relativement longues (VanRullen *et al.*, 2005).

1.4. Synchronisation neuronale : un code relationnel ?

La théorie de la localisation fonctionnelle présente un problème fondamental, celui de l'*intégration nerveuse*. En effet, l'information sensorielle est fragmentée dans les multiples voies, modules, réseaux et finalement neurones que l'on retrouve dans le cerveau. On comprend mal aujourd'hui comment les différents patrons d'activité nerveuse interagissent pour générer une perception unitaire. C'est le problème du *binding* ou de la liaison des attributs de l'image dans le cas de la vision. En d'autres termes, comment des informations traitées par différentes voies sont-elles assemblées en une image visuelle cohérente ?

Un mécanisme vraisemblable pour faire le lien fonctionnel entre des activités distribuées est la synchronisation. L'idée a d'abord été développée par des théoriciens sous

le nom d'*hypothèse de la corrélation temporelle*. Milner (1974) et von der Malsburg (1981) ont proposé que le groupement perceptuel (étape pré-attentionnelle où les attributs d'un objet sont liés) et la segmentation de l'image pourraient être médiés par la formation d'assemblées cellulaires dynamiques définies par le fait que leurs neurones déchargent de manière synchrone (Figure 2). Cette hypothèse contestée a reçu depuis une vingtaine d'années un certain nombre d'éléments de validation expérimentale. Il a d'abord été montré que les neurones corticaux peuvent décharger de manière synchrone dans une échelle de temps de l'ordre de la milliseconde (Toyama *et al.*, 1981; Schwarz & Bolz, 1991). Un résultat en particulier a rendu l'hypothèse de la corrélation temporelle viable : il a été observé que la synchronisation entre neurones d'une même aire, et entre neurones d'aires différentes, dépend du stimulus dans le cortex visuel (Gray & Singer, 1989; Engel *et al.*, 1991). Par exemple, une synchronisation des décharges neuronales a été observée entre et à l'intérieur des colonnes d'orientation de l'aire V1 pour des stimuli visuels appropriés, cette synchronisation étant absente dans l'activité spontanée. Ces décharges s'accompagnent d'une activité rythmique particulière, dans la bande de fréquence de 30-60 Hz, laissant croire que les activités oscillatoires synchrones sont un phénomène émergent résultant des interactions des éléments du réseau cortical afin de représenter des objets. Il a été montré que les oscillations évoquées par une stimulation visuelle se propagent de la rétine au CGL, puis au cortex (Castelo-Branco *et al.*, 1998). L'émergence d'oscillations corticales dans V1 évoquée précédemment n'est pas en contradiction avec la présence d'oscillations tout au long des voies visuelles. En effet, les oscillations corticales ont une fréquence propre, inférieure à celle des oscillations qui naissent dans la rétine. On notera à ce stade que la synchronisation peut être mesurée soit pour les oscillations, soit pour l'occurrence des potentiels d'action. La présence d'oscillations synchrones indique une forte probabilité d'observer une synchronisation des potentiels d'action. Mais l'absence d'oscillations synchrones peut s'accompagner d'une synchronisation des potentiels d'action.

C'est la nature des stimuli provoquant une synchronisation entre neurones qui constitue l'argument principal de la théorie de la corrélation temporelle. En effet, une des

propriétés liées à la synchronie est la cohérence des stimuli visuels. Par cohérence, on entend des stimuli liés par une relation de continuité, ou bien animés d'un mouvement commun. Dans la Figure 2, on peut voir des paires de champs récepteurs non superposés stimulés par des barres lumineuses, et la présence ou non d'oscillations synchrones dans les réponses neuronales. Lorsque les deux barres lumineuses vont dans des directions opposées, il n'y a pas de synchronisation. Par contre, quand les deux barres vont dans la même direction, des oscillations synchrones apparaissent. Ces oscillations se renforcent quand une seule barre lumineuse, ayant donc les propriétés de continuité et mouvement cohérent, stimule les deux champs récepteurs (Gray *et al.*, 1989; Gray & Singer, 1989). Dans une autre expérience chez le singe éveillé, une barre lumineuse unique dont l'orientation est non-optimale pour les deux champs récepteurs provoque des réponses oscillatoires synchrones tandis que deux barres lumineuses orientées optimalement pour chacun des champs récepteurs ne provoquent pas de synchronie (Kreiter & Singer, 1996).

On dispose donc d'une théorie de la perception (Engel & Singer, 2001). Ce modèle assume que la synchronisation neuronale, avec une précision de l'ordre de la milliseconde, est cruciale pour la représentation des objets, la sélection de la réponse, l'attention et l'intégration sensori-motrice. La synchronie est supposée augmenter la salience des réponses neuronales, car des décharges corrélées ont un impact plus fort sur une population neuronale que des décharges temporellement désorganisées. L'idée clé est que la synchronisation peut sélectionner et grouper des composantes des réponses neuronales pour un traitement ultérieur conjoint. Un ingrédient crucial du modèle est la possibilité que la synchronie soit générée intrinsèquement (i.e. pas imposée au système par un stimulus externe), et qu'elle puisse aussi être modulée par des signaux intrinsèques qui reflètent l'expérience, des influences contextuelles et les buts de l'action.

Figure 1 : Codage par assemblées de neurones synchronisés – principe.

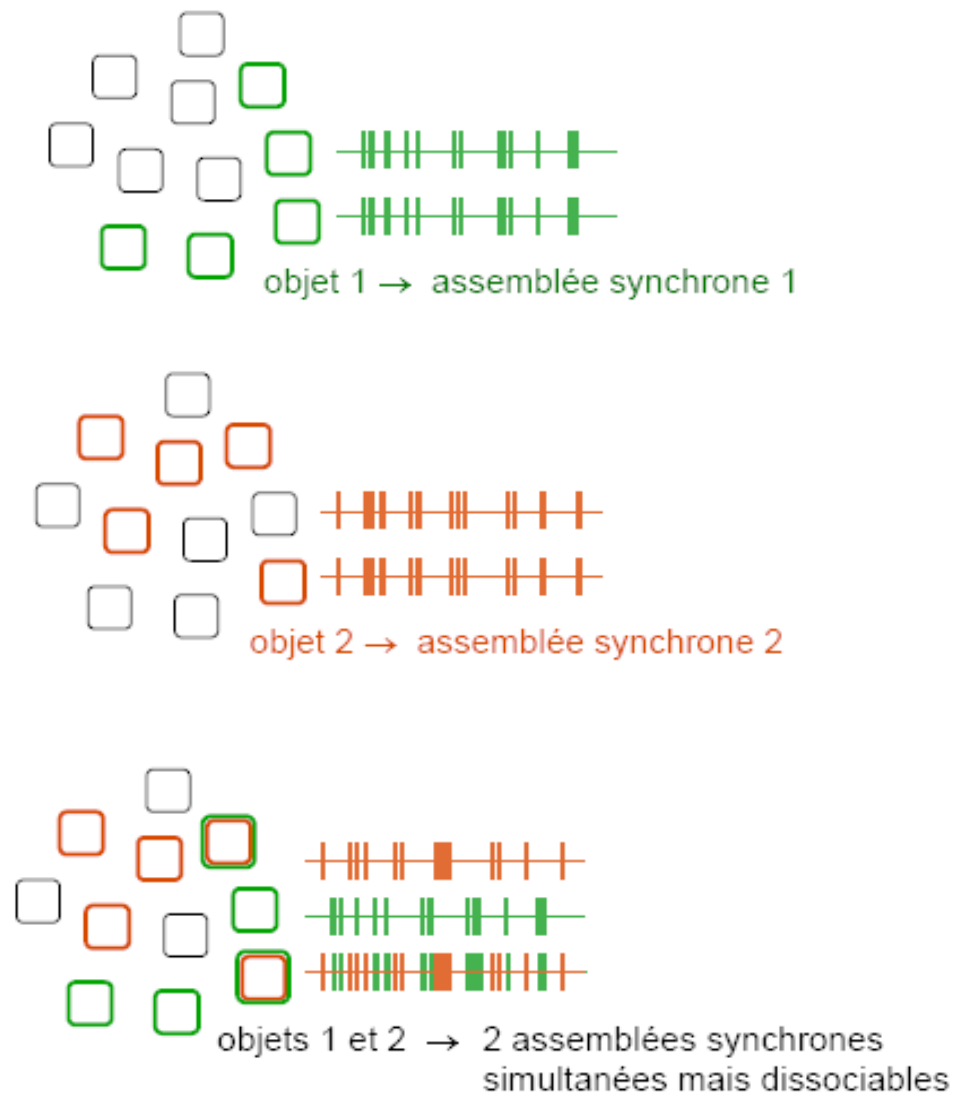
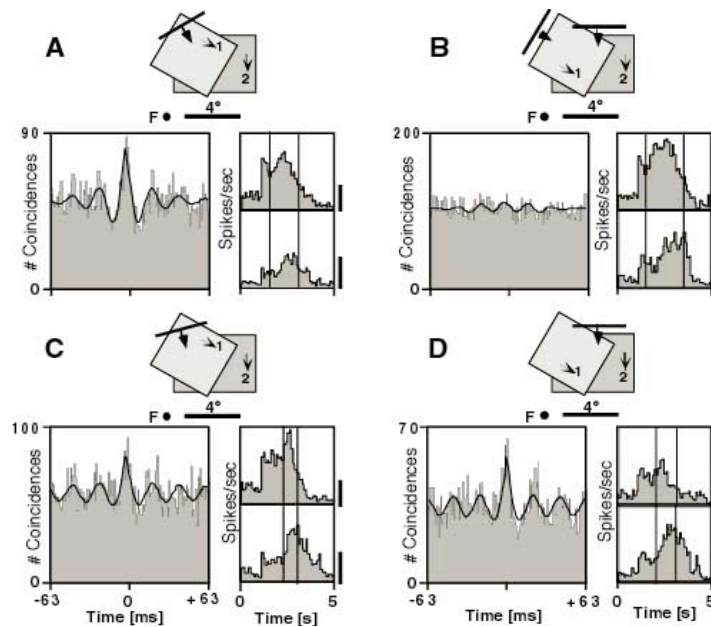
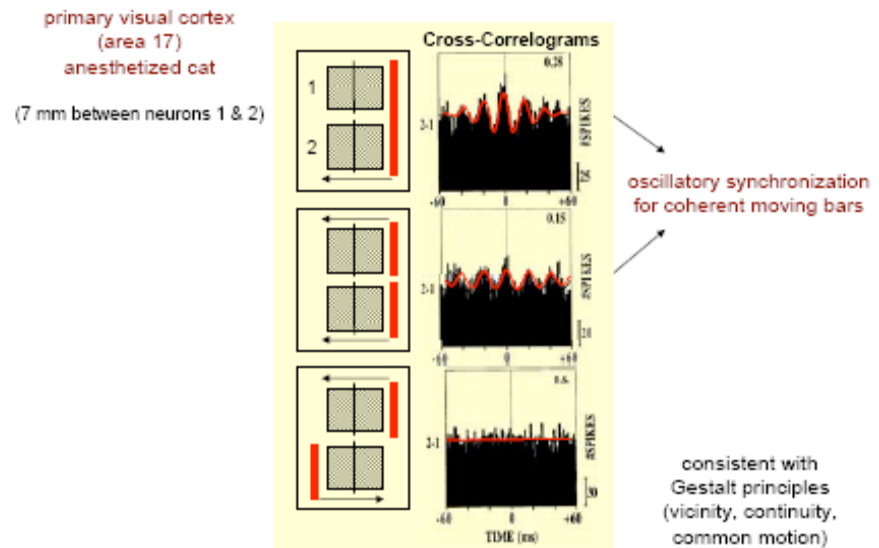


Figure 2 : Codage par assemblées de neurones synchronisés - éléments de preuve expérimentale.



Dans les figures ci-dessus, on voit des paires de champs récepteurs, et les différents stimuli visuels présentés à l'animal, ainsi que les cross-corrélogrammes des réponses neuronales correspondantes. En haut, chat anesthésié (Gray & Singer 1989), en bas, macaque éveillé (Kreiter & Singer, 1996).

1.5. Plasticité des profils de réponse des neurones

L'une des propriétés stables des neurones dans le cortex strié est la sélectivité à l'orientation. Les colonnes d'orientation ont longtemps été considérées comme des structures établies tôt après la naissance et inchangées après la fin de la période initiale de plasticité liée au développement (Crair *et al.*, 1998). Cependant, il est également connu depuis longtemps que le contexte visuel, en particulier temporel, affecte la perception. En effet, l'historique de la perception visuelle peut affecter la perception à un moment donné. L'exemple le plus simple est l'adaptation au niveau de luminosité : le passage d'un lieu bien éclairé à un lieu peu éclairé nécessite une courte période d'adaptation pendant laquelle le système visuel ajuste sa sensibilité.

Bien que l'on en fasse rarement l'expérience dans notre vie quotidienne, le système visuel peut aisément être induit en erreur. Ces erreurs perceptuelles sont intéressantes, car même le fait de savoir que notre perception d'une scène est erronée ne permet pas de vaincre l'illusion. On notera par exemple les œuvres d'Akiyoshi Kitaoka qui explorent le mouvement illusoire en usant de motifs répétés et immobiles qui néanmoins semblent se mouvoir. Un phénomène naturel et particulièrement spectaculaire est l'effet de la chute d'eau ('waterfall effect'). Si l'on fixe une chute d'eau pendant une ou deux minutes, et que l'on porte ensuite notre regard sur une façade rocheuse, on aura l'impression illusoire que celle-ci est animée d'un mouvement vertical de direction opposé à celui de la chute d'eau.

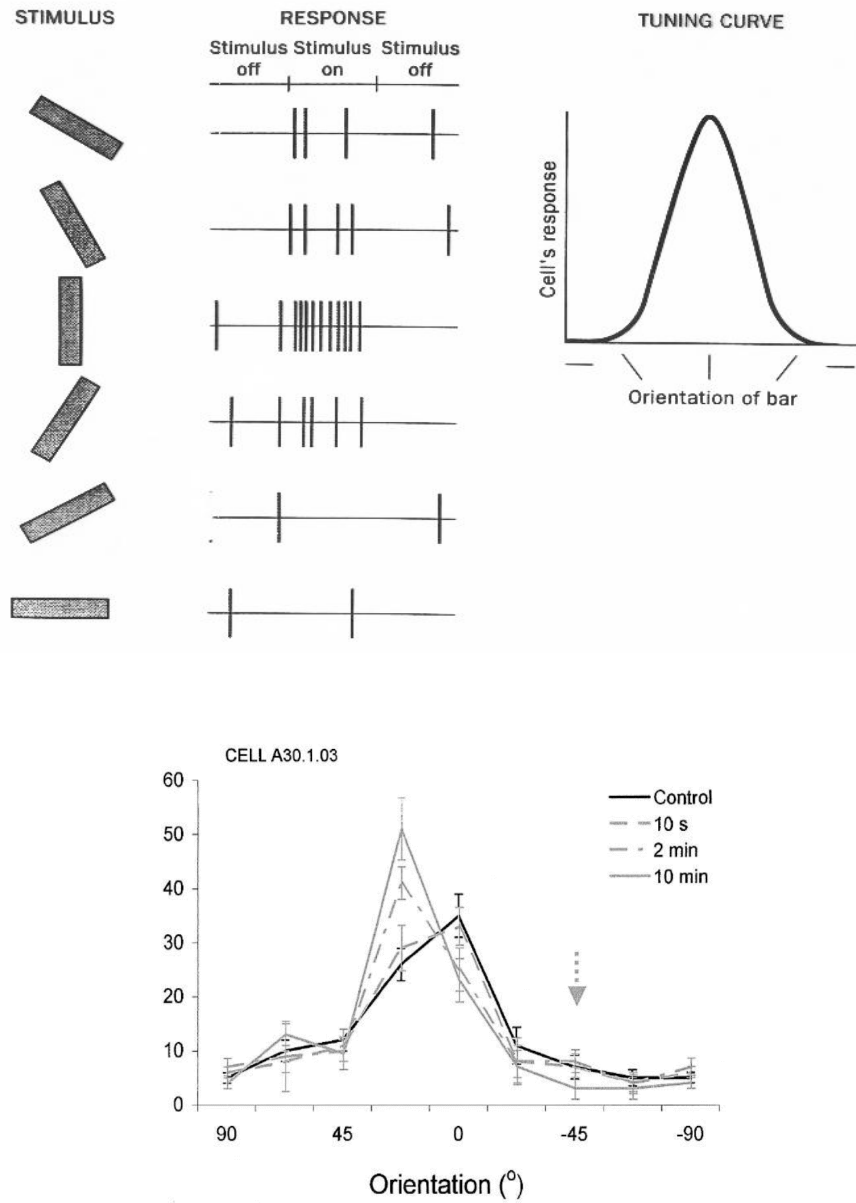
Plusieurs phénomènes psychophysiques concernant la perception des orientations en réponse à un contexte de temps précis ont été reportés (e.g. Gibson & Radner, 1937). Par exemple, une illusion perceptuelle se produit lorsque l'on fixe des barres quasi-verticales, avec un léger angle vers la gauche, pendant une à deux minutes (Figure 4). Lorsque l'on porte ensuite notre regard sur des barres parfaitement verticales, elles vont plutôt paraître quasi-verticales, avec un léger angle vers la droite, donc opposé à celui du premier stimulus

(‘tilt after-effect’). Si les bénéfices d’un système visuel capable d’adaptation sont évidents, on voit ici que l’adaptabilité peut aussi causer des erreurs perceptuelles.

Cette plasticité de la perception visuelle suggère l’existence d’une plasticité neuronale chez l’adulte. Il a effectivement été montré qu’il était possible d’engendrer de façon réversible un changement d’orientation préférée suite à une courte exposition à une orientation non-préférée pour les neurones du cortex visuel primaire chez le chat (Müller *et al.*, 1999; Dragoi *et al.*, 2000). Dragoi *et al.* (2000) ont décrit des changements de type répulsif, où la nouvelle orientation préférée, acquise après adaptation, est plus éloignée de l’adaptante que l’orientation préférée initiale (Figure 3).

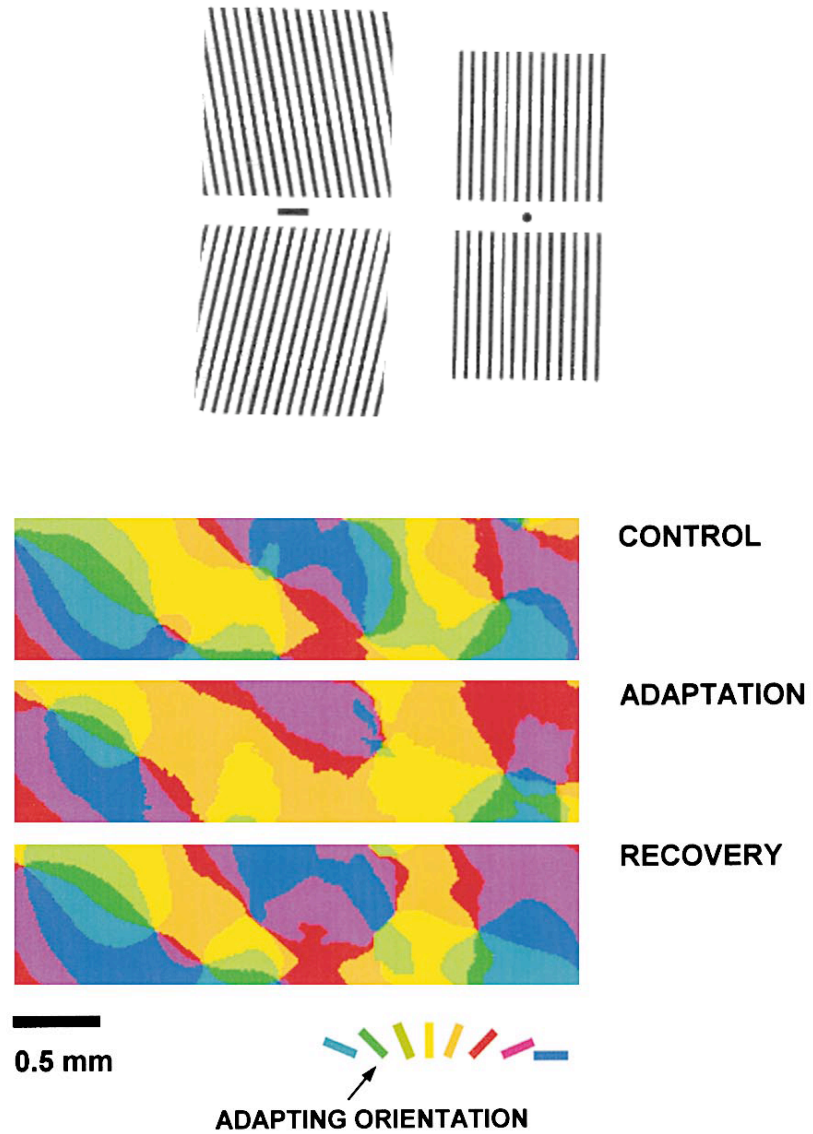
L’adaptation qui induit la plasticité à l’orientation est un processus dépendant du temps ; plus longtemps on adapte plus l’effet est fort, ce qui confirme l’idée de Gibson issue de ses études psychophysiques des années 1930 (Gibson & Radner, 1937). C’est aussi un processus actif. En effet, contrairement à l’adaptation sensorielle classique, où on observe uniquement des diminutions de réponse, lors de la plasticité à l’orientation, la diminution de réponse pour certaines orientations s’accompagne d’une augmentation de réponse pour d’autres orientations. Enfin, l’orientation adaptante ne doit pas être trop éloignée de l’orientation préférée des neurones étudiés pour qu’il y ait plasticité. La sélectivité à l’orientation dans V1 peut donc être réorganisée activement et non linéairement selon les propriétés du stimulus adaptant.

Figure 3 - Plasticité de la sélectivité à l'orientation des neurones de l'aire V1



(haut) Principe de la sélectivité à l'orientation et courbe de syntonisation (tuning curve). **(bas)** Changements de la courbe de syntonisation suite à une période d'adaptation pendant laquelle un stimulus non-optimal est présenté fréquemment (Dragoi *et al.*, 2000).

Figure 4 – Illusion perceptuelle et plasticité des cartes de sélectivité à l'orientation



(haut) 'Tilt after-effect'. Fixer le point central de l'image de gauche pendant une minute, puis regarder l'image de droite. Les barres verticales vont paraître penchées dans la direction opposée à celle du stimulus adaptant. **(bas)** Exemple de changements de la carte de préférence à l'orientation suite à une période d'adaptation pendant laquelle un stimulus non-optimal est présenté fréquemment (Dragoi *et al.*, 2000).

La plasticité de la sélectivité à l'orientation peut s'étendre à la totalité de V1 comme le montrent des études d'imagerie optique (Dragoi *et al.*, 2000; Dragoi *et al.*, 2001). Les cartes fonctionnelles de préférence à l'orientation sont significativement modifiées suite à une exposition prolongée à une orientation donnée. Les deux structures présentes dans les cartes sont affectées : les domaines d'iso-orientation peuvent voir leur orientation préférée modifiée, et les singularités ('pinwheels') peuvent se déplacer (Figure 4). Comme en électrophysiologie, ces changements sont réversibles. L'impact de la plasticité sur la morphologie des cartes d'orientation préférentielle suggère que les changements sont générés par des mécanismes locaux. Dragoi *et al.* (2001) postulent que les neurones d'une colonne sont influencés localement par des afférences prenant origine dans un rayon de 500 μm . Une telle supposition, basée sur les données anatomiques concernant V1, permettrait d'expliquer les différences entre la plasticité qui a lieu à proximité des singularités et celle qui a lieu dans les domaines d'orientation. En effet, les changements adaptatifs ont une amplitude plus élevée à proximité des singularités. Cela suggère que la plasticité à l'orientation dans le cortex strié est une propriété émergente d'un réseau local de neurones plutôt que d'un domaine entier (Dragoi *et al.*, 2001). Dans une autre étude, Godde *et al.* (2002) montrent qu'une microstimulation intra-corticale de quelques heures mène à une reconstruction importante de la carte d'orientation préférentielle sur plusieurs millimètres de rayon en plus de provoquer des changements conséquents autour de l'électrode. Autour de celle-ci, jusqu'à 4 mm de distance, les neurones acquièrent l'orientation préférée des neurones les plus proches de l'électrode. Cela montre que dans certaines conditions, des changements générés localement peuvent se propager horizontalement dans une partie conséquente du cortex visuel.

La plasticité induite par adaptation visuelle n'est pas spécifique à l'aire V1. Dans des expériences chez le macaque, il a été montré une plasticité du profil de réponse des neurones de l'aire temporale médiane (MT) (Kohn & Movshon, 2004). Cette plasticité apparaît après seulement 40 secondes d'exposition au stimulus adaptant. De manière

étonnante, le même protocole d'adaptation n'a eu aucun effet sur les neurones de V1, suggérant qu'une forme de plasticité se produit dans MT avant qu'elle ne se produise dans V1, bien que l'aire MT soit plus haute dans la hiérarchie des aires corticales visuelles.

1.6. Hypothèses et objectifs

Pour étudier la plasticité des propriétés de réponse des neurones et la synchronisation comme mécanismes de codage de l'information, il est nécessaire d'enregistrer les potentiels d'action neuronaux. La méthode expérimentale consiste en un montage électrophysiologique classique permettant de mesurer l'activité corticale. L'activité multi-unitaire (2-5 neurones) est enregistrée dans le cortex visuel primaire du chat anesthésié pendant une stimulation visuelle. Cette thèse s'articule en trois parties.

1.6.1. Rôle de la synchronisation neuronale dans le codage de l'information visuelle

Un mécanisme potentiel pour relier l'activité de neurones répondant à des items eux-mêmes reliés (e.g. deux contours appartenant au même objet) est la synchronisation de leur activité. Cependant, le type de relations potentiellement encodées par la synchronisation n'est pas entièrement clair. Ici nous avons testé des configurations particulières de stimuli visuels différant seulement par leur direction. Cela nous a permis de mesurer la synchronisation des réponses à des objets en mouvement co-directionnel, convergent ou divergent. Notre hypothèse était que plus les deux stimuli étaient similaires, plus les réponses des neurones seraient synchrones. Par conséquent, nous nous attendions à davantage de synchronisation en réponse à un mouvement co-directionnel.

1.6.2. Étude de la plasticité adaptative des réponses neuronales en fonction des stimuli visuels

Des changements transitoires des propriétés de réponse des neurones en fonction de l'environnement (adaptation) ont été observés. Cette plasticité est présente chez le chat adulte, les neurones de V1 changeant d'orientation préférée après exposition à une orientation non préférée. Cependant, on ignore si des neurones spatialement proches exhibent une plasticité comparable. Nous avons utilisé des enregistrements multi-unitaires pour comparer la plasticité induite par l'exposition à une orientation non-préférée parmi des neurones voisins. Nous nous attendions à ce que les changements observés pour des neurones voisins soient corrélés.

1.6.3. Étude de la relation entre les propriétés de réponse et la synchronisation neuronale

Nous avons étudié la dynamique de la relation entre synchronisation et plasticité des propriétés de réponse. On sait que plus des neurones sont proches spatialement et partagent les mêmes propriétés de réponse, plus leurs décharges sont synchrones (Ts'o *et al.*, 1986; Betsch *et al.*, 2004). La question que nous nous sommes posée est de savoir si cette relation est dynamique : comment évolue la synchronisation entre deux neurones quand leur propriétés de réponse changent ? La propriété de réponse sélectionnée était la sélectivité à l'orientation. Pour changer les propriétés de sélectivité à l'orientation, nous avons utilisé comme 'outil' la plasticité induite par une exposition prolongée à une orientation non-préférée. Notre hypothèse était que la relation dynamique était présente, c'est-à-dire que la synchronisation des réponses augmenterait pour des neurones dont l'orientation préférée devient plus rapprochée, de manière réversible comme l'est la plasticité elle-même.

1.7. Contribution de l'auteur aux articles de la thèse

ARTICLE INTITULÉ :

Pair-wise synchrony and firing rate in response to motion patterns in cat V1. Nemri A, & Molotchnikoff S. *Soumis*

L'auteur de la thèse a conçu l'étude, mené à bien les expériences, l'analyse et l'interprétation des données, et rédigé le manuscrit. Stéphane Molotchnikoff a contribué à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

ARTICLE INTITULÉ :

Adaptive behavior of neighboring neurons during adaptation-induced plasticity of orientation tuning in V1. Nemri A, Ghisovan N, Shumikhina S, Molotchnikoff S. *BMC Neurosci.* **10**:147

L'auteur de la thèse a participé aux expériences (menées à bien principalement par N. Ghisovan), conçu la problématique, contribué de façon majeure à l'analyse et interprétation des données, et rédigé le manuscrit. N. Ghisovan a contribué de façon majeure à l'analyse et interprétation des données, et a participé à la rédaction du manuscrit. Svetlana Shumikhina a participé aux expériences et contribué à l'analyse des données. Stéphane Molotchnikoff a conçu l'étude, contribué à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

ARTICLE INTITULÉ :

Synchrony between orientation-selective neurons is modulated during adaptation-induced plasticity in cat visual cortex. *Ghisovan N, *Nemri A, Shumikhina S, Molotchnikoff S. *BMC Neurosci.* **9**:60

Pour cet article, l'auteur de la thèse et Narcis Ghisovan ont tous les deux contribué de façon majeure et égale. L'auteur de la thèse a participé aux expériences (menées à bien principalement par N. Ghisovan), contribué de façon majeure à l'analyse et interprétation des données, et est le rédacteur principal du manuscrit. N. Ghisovan a contribué de façon majeure à l'analyse et interprétation des données, et a participé à la rédaction du manuscrit. Svetlana Shumikhina a contribué à chaque aspect du travail. Stéphane Molotchnikoff a conçu l'étude, contribué à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

Chapitre 2. ARTICLE INTITULÉ :

**Pair-wise synchrony and firing rate in response to
motion patterns in cat V1**

Pair-wise synchrony and firing rate in response to motion patterns in cat V1

Abdellatif Nemri & Stéphane Molotchnikoff

Dept. of Biological Sciences, University of Montreal, QC H3C 3J7, Canada

Address for correspondence: Stéphane Molotchnikoff, PhD
Dept. of Biological Sciences
University of Montreal
CP 6128 Succ. centre-ville, Montreal, QC
H3C 3J7 Canada

Running title: Stimulus-induced synchrony in V1 neuron pairs

2.1 Abstract

In the primary visual cortex (V1), neurons display selectivity for image features such as contour orientation, motion direction and velocity. Each neuron has at least one combination of features that elicits its maximum firing rate. Visual information is thus fragmented among numerous neurons within and across cortical columns and areas. Synchronized activity between cells was proposed to explain how related features could be linked to form coherent perception. However, the precise nature of the relations between image features that may elicit neuronal synchrony remains unclear. Here we show that two stimuli in either convergent or divergent motion elicit significantly more synchrony in V1 neuron pairs than two stimuli with the same motion direction. Synchronization seems to encode the relation of cocircularity, of which convergent (centripetal) and divergent (centrifugal) motion are two special instances, and could thus play a role in contour integration. Firing rates on the other hand were not significantly different for any type of motion pattern. Our results suggest that V1 neuron pairs transmit specific information on distinct image configurations through stimulus-dependent synchrony of their action potentials. Moreover, synchrony may signal additional attributes of convergent and divergent motion patterns, namely saliency and cues about self-motion.

Key words: *contour integration, multi-unit activity, saliency, synchronization, visual binding*

2.2 Introduction

Visual neurons respond primarily to luminance variations occurring within their receptive field. In the mammalian primary visual cortex (area 17; V1), neurons display response selectivity to image features such as orientation, motion direction and velocity (Hubel and Wiesel, 1959, 1968). V1 neurons can be seen as selective filters with characteristic properties that determine the spatial and temporal features of the signals they transmit (Lennie, 2003). Visual information is thus scattered among numerous neurons within and across cortical columns and modules. These individual responses require spatial binding across cortical and visual space as well as binding across types of features (Roskies, 1999). How the brain represents sensory information is controversial, particularly the principles by which the binding problem is solved (Shadlen and Movshon, 1999; Treisman, 1999; von der Malsburg, 1999). One solution resides in temporal codes, where the precise timing of action potentials carries information in addition to the classical rate codes. Specifically, synchronous activity between neurons was proposed to explain how local features could be linked to induce a coherent global perception (Milner, 1974; von der Malsburg, 1981; Eckhorn et al., 1990; Singer and Gray, 1995).

Neuronal synchronization was extensively studied in the visual cortex of anesthetized cats (e.g. Eckhorn et al., 1988; Gray et al., 1989; Gray and Singer, 1989; Engel et al., 1990; Engel et al., 1991; Brosch et al., 1995; Freiwald et al., 1995; Molotchnikoff et al., 1996; Shumikhina et al., 2004; Samonds et al., 2006). The main finding of these studies is that neural oscillations and spike synchronization are stimulus-dependant and correlated with image properties such as coherent motion and continuity (Gray et al., 1989; Gray and Singer, 1989). It was for instance reported that, when two neurons have different preferred orientations, a single light bar presented at an intermediate orientation elicits more synchrony between their responses than two optimally oriented light bars (Engel et al., 1991; König et al., 1993). In that case, cells stimulated with non-optimal but coherent stimuli display stronger synchrony compared to cells stimulated with optimal but unrelated stimuli. Stimulus-dependant synchronous oscillations were observed between sites within a cortical column as well as across cortical columns and areas (Eckhorn et al., 1988). Similar evidence was obtained in the alert cat, excluding anesthesia as a significant

causal factor (Gray and Viana Di Prisco, 1997). In primates, comparable results were obtained in squirrel monkey area V1 (Livingstone, 1996) and macaque monkey medial temporal cortex (Kreiter and Singer, 1996). Stimulus-dependant cortical oscillations have a frequency in the 30-60 Hz range, distinct from the 60-120 Hz oscillations of retinal origin, which suggests intracortical mechanisms (Castelo-Branco et al., 1998). Despite some differing evidence (Palanca and DeAngelis, 2005; Dong et al., 2008), these findings overall support the view that neural synchrony might act as a relational code that binds together distributed information (Singer, 2007).

The experiments we report here examine the issue of neural synchrony as a potential code for visual feature binding. Specifically, we test in cat V1 how synchronization is modulated in response to pairs of stimuli that have either similar or different features. Our hypothesis was that the synchronization of two neurons' responses could reflect the relation of similarity between stimulus features that are presented separately to each neuron. Typically, previous studies of feature binding involved pairs of collinear receptive fields whose preferred orientation was parallel to the line joining each receptive field's center (Eckhorn et al., 1988; Gray et al., 1989; Gray and Singer, 1989; Engel et al., 1990; Engel et al., 1991; Kreiter and Singer, 1996). Such an arrangement is optimal to test spatial binding and contour integration. In the present study, we selected pairs of collinear receptive fields whose preferred orientation was perpendicular to the line joining each receptive field's center. This allowed us to test patterns of convergent and divergent motion as well as codirectional motion. In our protocol, motion direction was the only feature that varied so as to exclude any confounding factors. We measured zero-lag synchrony as an index normalized in relation to firing rates, and compared this synchronization index for the different motion patterns, in parallel with average firing rates.

2.3 Material and methods

Ethical approval

Domestic cats (*Felis catus*) were prepared for electrophysiological recordings from cortical area 17 (superficial layers). The animal preparation and recording procedures followed the guidelines of the Canadian Council on Animal Care and were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of Université de Montréal.

Animals, anesthesia and surgical procedures

Six adult cats (2.5-3.5 kg) of either sex, sedated with acepromazine maleate (Atravet, Wyeth-Ayerst, Guelph, ON, Canada; 1 mg·kg⁻¹, intramuscular) and atropine sulfate (ATRO-SA, Rafter, Calgary, AB, Canada; 0.04 mg·kg⁻¹, intramuscular), were anesthetized with ketamine hydrochloride (Rogarsetic, Pfizer, Kirkland, QC, Canada; 25 mg·kg⁻¹, intramuscular). Lidocaine hydrochloride (Xylocaine, AstraZeneca, Mississauga, ON, Canada; 2%) was injected subcutaneously as a local anaesthetic during surgery. A tracheotomy was performed for artificial ventilation, and one forelimb vein was cannulated. Animals were then placed in a stereotaxic apparatus. Xylocaine gel (Astra Pharma, Mississauga, ON, Canada; 5%) was applied on the pressure points. For the remaining preparations and recording, paralysis was induced with 40 mg and maintained with 10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ gallamine triethiodide (Flaxedil, Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA; intravenous) administered in 5% dextrose lactated Ringer's nutritive solution. General anaesthesia was maintained by artificial ventilation with a mixture of N₂O/O₂ (70:30) supplemented with 0.5% isoflurane (AErrane, Baxter, Toronto, ON, Canada) for the duration of the experiment. Electroencephalogram, electrocardiogram and expired CO₂ were monitored continuously to ensure an adequate level of anaesthesia. The end-tidal CO₂ partial pressure was kept constant between 25-30 mmHg. A heated pad was used to maintain a body temperature of 37.5°C. Tribissen (Schering-Plough, Pointe-Claire, QC, Canada; 30 mg·kg⁻¹ per day, subcutaneous) and Duplocillin (Intervet, Withby, ON, Canada;

0.1 mL·kg⁻¹, intramuscular) were administered to the animals to prevent bacterial infection. The pupils were dilated with atropine sulfate (Isopto-Atropine, Alcon, Mississauga, ON, Canada; 1%) and the nictitating membranes were retracted with phenylephrine hydrochloride (Mydrin, Alcon, Mississauga, ON, Canada; 2.5%). Plano contact lenses with artificial pupils (5 mm diameter) were placed on the cat's eyes to prevent the cornea from drying.

A craniotomy (6 x 6 mm) was performed over the primary visual cortex (area 17/18, Horsley-Clarke coordinates P0-P6; L0-L6). The underlying dura was removed, and once the electrodes were positioned in area 17, the hole was covered with warm agar (3-4% in saline). Melted wax was poured over the agar to provide stability.

At the end of each experiment, the anesthetized animal was administered a lethal dose of pentobarbital sodium (Somnotol, MTC Pharmaceuticals, Cambridge, ON, Canada; 100 mg.kg⁻¹) by intravenous injection.

Electrophysiological recordings

Multi-unit activity in the visual cortex was recorded by two sets of tungsten microelectrodes (Frederick Haer & Co, Bowdoinham, ME, USA; 2-10 MΩ at 1 kHz). Each set, consisting of a 4 microelectrodes-linear array (inter-electrode spacing of 400 μm) enclosed in stainless steel tubing, was controlled by a separate micromanipulator. The signal from the microelectrodes was amplified, band-pass filtered (300 Hz - 3 kHz), digitized and recorded with a 0.05 ms temporal resolution (Spike2, CED, Cambridge, England). Action potentials were sorted out using a window discriminator for further off-line analyses. Multi-unit recordings from one electrode usually included 2 (up to 3) well-isolated single units. The spike sorting method was based on template matching and cluster classification in reduced space (Spike2). To allow comparison across conditions, we had to ensure the stability of single cell discrimination. Therefore, we used the same template set for all spike trains recorded during one single experiment. The stability of each cell's

activity across conditions was verified qualitatively by visual control of the clusters disposition and of the waveforms shape. Particular attention was given to spike attenuation caused by bursts.

Visual stimulation

Stimulation was monocular. After clearly detectable activity was obtained for 2 microelectrodes on one of the arrays, the multi-unit receptive fields (RF) were mapped as the minimum response fields (Barlow et al., 1967) by using a hand-held ophthalmoscope. Eye-screen distance was 57 cm, and the focus was verified during the mapping of the blind spots, which were ophthalmoscopically focused and back projected onto a translucent screen. RF edges were determined by moving a light bar from the periphery toward the center until a response was elicited. These preliminary tests revealed qualitative properties such as dimensions, velocity preference, orientation and direction selectivity. To ensure that both electrodes did not record spikes generated by the same cells, only microelectrodes from the same array were used for the analysis, because precise inter-electrode distances could not be guaranteed between the two electrode arrays. In our study, the interelectrode distance (400 to 1200 μm) was within the range of receptive fields overlapping for area 17 in cats (5mm^2) (Albus, 1975). Accordingly the majority of recorded neurons had partially overlapping receptive fields.

Visual stimuli were generated with a VSG 2/5 graphic board (Cambridge Research Systems, Rochester, England) and displayed on a 21-in. monitor (Sony GDM-F520 Trinitron, Tokyo, Japan) placed 57 cm from the cat's eyes, with 1024 x 768 pixels, running at 100-Hz frame refresh. Stimuli were sine-wave drifting gratings (Enroth-Cugell and Robson, 1966; Maffei and Fiorentini, 1973). Contrast was set at 80%. Mean luminance was 40 $\text{Cd}\cdot\text{m}^{-2}$. Optimal spatial and temporal frequencies were set within the 0.2-0.4 $\text{cycles}\cdot\text{deg}^{-1}$ and 1.0-2.0 Hz range respectively, where V1 neurons are known to respond well to sine-wave drifting gratings (Bardy et al., 2006). During experiments, each visual

stimulus was presented in blocks of 25 trials lasting 4.1 s with a random inter-trial interval (1.0-3.0 s). Peri-stimulus time histograms were recorded simultaneously for both sites. In this text, direction and orientation are used in their strict definition. Indeed, in V1 studies where moving stimuli are used, motion direction, which is by definition cyclic over the interval 0° - 360° , is often referred to as orientation (Swindale, 1998). We will refer to a neuron preference for such stimuli as *direction preference*. On the other hand, orientation is cyclic over the interval 0° - 180° , and for any given orientation, there are 2 possible perpendicular directions for a moving stimulus. The fact that one direction elicits stronger responses than the opposite one, which is the case for most cells in the cat visual cortex (Orban et al., 1981), will be referred to as *direction selectivity*.

Protocol

Pairs of RFs were selected for a particular configuration: they had to (i) have similar orientation preference (ii) have no more than 50% of overlap (iii) respond strongly to stimulation of their non-overlapped subregions, and (iv) be spatially aligned (see Fig. 1). Except for orientation preference, these characteristics were determined qualitatively. Direction-tuning properties were determined using a single sine-wave drifting grating covering both RFs. The responses for 9 directions (equidistant, covering 180°) centered on the qualitative preferred direction were recorded, and the direction tuning curve determined. For the actual experiment, 2 drifting grating stimuli with the same orientation were presented simultaneously on the non-overlapping parts of the RFs. Four stimulus configurations were used: same direction (2 possibilities) and opposite directions (also 2 possibilities) for both gratings. These configurations allowed us to test 3 types of motion patterns: co-directional, convergent and divergent. Motion patterns were presented in random order.

Data analysis

Once single cells were sorted out off-line from multi-unit spike trains accumulated during data acquisition, the cells from both electrodes were paired, and cross-correlation histograms (CCHs) were constructed (1-ms binwidth). To examine synchronization of neural origin, stimulus-induced coordination (i.e. time-locked responses) and rate covariation had to be removed. To that effect, shift-predictors were computed by correlating spike recordings shuffled by one or two stimulus presentations, and these were subtracted from the raw CCHs (Perkel et al., 1967). All subsequent analyses were performed on the shift-corrected CCHs. The 99.9% confidence limits, which correspond to 3.3 standard deviations in a normalized distribution, were computed. Only peaks exceeding the confidence limits were considered statistically significant (Zhang and Alloway, 2006). Synchronization strength was computed as a correlation coefficient (Abeles, 1982; Eggermont, 1992; Johnson and Alloway, 1996). This correlation coefficient, or synchronization index (SI), reflects the strength of time-correlated activity in a neural CCH as a function of the number of simultaneous events normalized in relation to the firing rate of each neuron. As a consequence, the synchronization strength is considered independent of the response levels, i.e. the mean firing rates (see Fig. 8). The synchronization index is defined as

$$SI = [CE] / \left[\left(N_A - (N_A)^2 / T \right) \left(N_B - (N_B)^2 / T \right) \right]^{1/2}$$

where CE is the number of coincidental events in the central bin of the shift-corrected CCH, and N_A and N_B are the total number of discharges recorded during time T (4,096 ms x number of trials) from neurons A and B, respectively (Johnson and Alloway, 1996; Ghisovan et al., 2008). The bin size (1 ms) allows the measurement of the time-correlated activity within a 1-ms time window (zero-lag synchronization). Firing rates for neuron pairs were measured as the sum of both neurons' firing rates (Hirabayashi and Miyashita, 2005; Samonds and Bonds, 2005). To quantify direction selectivity, we calculated a direction index (DI) (Hietanen et al., 2007) using the following equation:

$$DI = \frac{[FR_{preferred} - FR_{anti-preferred}]}{[FR_{preferred} + FR_{anti-preferred}]}$$

A value close to 1 indicated a highly direction-selective cell. A value close to zero indicates a non-directional cell. Statistical tests were performed on all the data ($n = 86$ pairs) and for significant SIs only ($n = 69$ pairs). Results were identical except for slightly different p-values. Statistical tests and figures in the Results section include all the data.

2.4 Results

We recorded pair-wise multi-unit activity from 10 sites in area V1 of the anesthetized cat. After spike sorting, we obtained 56 well-isolated neurons. Neuron pairs were formed ($n = 86$), and single-unit spike trains were used to construct cross-correlation histograms (CCHs). Following the appropriate shift-correction and estimation of the confidence intervals, the height of the CCH central peak, representing the number of simultaneous spikes, was measured. This measure and the firing rate of each neuron forming the pair were used to compute a normalized index of synchronization (see Methods). To study how synchronous activity might be involved in visual feature binding, we designed an experiment where only one parameter – motion direction – was varied. Figure 1 illustrates the typical configuration of the receptive fields as well as the positioning of the stimuli. In these experiments, responses to 3 types of motion patterns were measured: codirectional motion (2 possible directions, one is illustrated in Fig. 1A), convergent motion (or centripetal; Fig. 1B) and divergent motion (or centrifugal). The data for codirectional motion in each direction were not joined at first, in order to have an equal n for each condition and detect a potential effect of direction (see Figs. 2 and 3).

Figure 2 shows the average firing rates of neuron pairs ($n = 86$) for the different motion patterns. Because we were interested in neuron pairs rather than individual cells, we summed the firing rates of each cell forming the pair (Hirabayashi and Miyashita, 2005; Samonds and Bonds, 2005). No significant difference was found between pair-wise mean firing rates in response to the different motion patterns (non-parametric one-way ANOVA,

Kruskal-Wallis, $\chi^2 = 3.92$, $P = 0.2698$). Since each grating centered on one receptive field could potentially excite the periphery of the other receptive field, the fact that all stimuli elicited responses of comparable magnitude excludes any significant effect of the periphery. Firing rates are one way of measuring neuronal responses. This result suggests that the differences between motion patterns are represented by another dimension of neuronal activity. Figure 3 shows zero-lag synchrony in neuron pairs ($n = 86$) in response to the different motion patterns. We found that the synchronization index (SI) is significantly higher for convergent and divergent motion in comparison to codirectional motion. Indeed, synchrony was statistically different for the responses to the different motion patterns (non-parametric one-way ANOVA, Kruskal-Wallis, $\chi^2 = 14.7$, $P = 0.0021$). The hypothesis that responses to convergent/divergent motion on the one hand and codirectional motion on the other hand could be considered as two distinct groups was tested, and found to be statistically correct (non-parametric nested 2-way ANOVA for (1) the difference between means of each group ($F = 15.3$, $P = 0.0001$), et (2) the difference between means within each group ($F = 0$, $P = 0.96$)). Therefore, synchrony does not differentiate between codirectional patterns in one direction or the other, nor does it differentiate between convergent and divergent patterns. But the test reveals that it is significantly higher for both convergent and divergent motion patterns in comparison to codirectional motion patterns and thus differentiates between the two types of patterns. In Figure 4, the data for convergent/divergent motion and codirectional motion were joined and plotted against each other for the synchronization index and firing rate. These scatter plots and regression analyses illustrate the dispersion of the data for the population on a cell pair basis. The dispersion of the points appears displaced towards higher synchrony for convergent/divergent patterns compared to codirectional patterns (Fig. 4, left panel; $r = 0.6$). On the other hand, points are distributed symmetrically along the equality line for firing rates, indicating that the firing rates for either motion pattern are similar (Fig. 4, right panel; $r = 0.87$). When firing rates are compared for responses to codirectional vs. convergent/divergent motion patterns, we find no significant difference ($P = 0.1325$, Wilcoxon two-sided rank sum test). Therefore, synchrony magnitude is modulated by the

tested motion patterns while firing rate fails to show a significant modulation in relation to the tested motion patterns.

Independence of the synchrony measurement in relation to firing rates is crucial for comparisons between synchrony levels to be meaningful. Such independence is already suggested by the fact that synchrony is modulated by the various motion patterns while average firing rates remain unchanged. Figure 5A shows a scatter plot of the relationship between the synchronization index and the average firing rate. A regression analysis indicates that synchrony and firing rates are independent in our data set ($r = 0.09$). This is consistent with previous studies (Samonds et al., 2006; Heinzle et al., 2007; Ghisovan et al., 2008). We also find that the height of the cross-correlation histogram (CCH) central peak increases in relation to the firing rate (Fig. 5B; $r = 0.69$), which indicates that substantial dependence is present between CCHs' peak amplitude and firing rate. Such dependence is expected because if a neuron pair fires more spikes, more will occur simultaneously by chance. From the comparison of Fig. 5A and B, it appears clearly that the dependence is removed by the normalization included in the SI calculation. Therefore we can confidently conclude that the modulation of synchrony we find (Fig. 3; Fig. 4, left panel) is not caused by firing rate variations but is in fact stimulus-dependent.

Our data suggest that neuron pairs in V1 are 'synchrony-tuned' for specific arrangements of moving objects. To quantify this tuning, we derived a tuning index from the synchrony displayed in the responses to the 3 motion configurations: the sum of SIs for codirectional motion (both directions) was subtracted from the sum of SIs for convergent plus divergent motion, and the result divided by the mean SI for normalization. Figure 6 shows how neuron pairs distribute according to this tuning index. The distribution is unimodal and spans from -4 to 7. The majority of neuron pairs (64/86, 74%) have a positive synchrony tuning index, illustrating an overall bias in favor of convergent/divergent motion over codirectional motion. While the majority of neuron pairs synchronize their discharges significantly more for convergent/divergent motion patterns, some pairs are strongly tuned for codirectional motion. Figure 7 presents two examples of strongly synchrony-tuned

neuron pairs. One pair shows stronger synchrony for convergent and divergent motion patterns with a synchrony tuning index of 2.8 (Fig. 7A). Another neuron pair exhibits stronger synchrony for codirectional motion patterns with a synchrony tuning index of -2.5 (Fig. 7B).

According to the binding-by-synchrony hypothesis (BBS), the relations between elements of a stimulus are encoded by neurons that fire together, briefly forming a cell assembly. One of the theoretical advantages of the BBS hypothesis is that one neuron can participate to different cell assemblies in a sequential manner or even simultaneously. Figure 8 shows one neuron that synchronizes selectively with either of two neurons according to the type of motion pattern. When presented with codirectional motion patterns, it synchronizes solely with neuron A (synchrony tuning index = -2.14), and when presented with convergent/divergent motion patterns, it synchronizes solely with neuron B (synchrony tuning index = 3.05). The waveform of each neuron is shown (Fig. 8B), illustrating that cell 1 and 2, recorded by the same microelectrode, are clearly distinct. Cell 3 was recorded from a second electrode. We found 4 additional triplets with a similar synchronization pattern in our data. Therefore, such triplets were present in half (5/10) of our recording sites. This result suggests that in addition to synchronization being stimulus-dependent, which neurons synchronize their action potentials is also stimulus-dependent. It also hints at the superimposition of two neuronal assemblies, one for each type of motion pattern.

Motion direction being the varying parameter in our protocol, direction selectivity could potentially influence synchrony in neuron pairs. However, we have shown that the synchronization index and firing rate were independent (Fig. 5). Since direction selectivity is a function of the firing rate in response to both the preferred and anti-preferred direction, it is likely that synchrony and direction selectivity are independent. In order to remain consistent with the previous analyses, we first considered neuron pairs. The direction index was 0.20 ± 0.02 (mean \pm SEM), indicating weak direction selectivity. Only a few pairs (6%; 5/86) were strongly directional (DI > 0.6). In Figure 9, we examined the relationship

between synchrony tuning and direction selectivity. The scatter plot and regression analysis show that whether the average firing rate of a neuron pair was direction-selective or not did not influence its synchrony tuning ($r = 0.06$). Therefore, direction selectivity is not a significant factor in interpreting our results.

2.5 Discussion

We measured the responses of V1 neuron pairs – average firing rate and zero-lag synchrony – in response to various motion patterns. While the firing rate remained constant in response to the different motion patterns, the responses of neuron pairs displayed synchrony tuning for distinct visual motion patterns. Indeed, most neuron pairs exhibited significantly more synchronized spike trains for convergent/divergent motion patterns in comparison to codirectional motion patterns.

Contour integration by synchrony

The issue of how sensory information is represented by neural networks is fundamental. While it is commonly accepted that spike trains carry such information, the exact coding scheme is an open question that may vary from one neural system to another. Neuronal codes fall into two broadly defined categories that are not mutually exclusive: rate codes and temporal codes. Rate codes assume that the number of action potentials generated over a selected time window contains information and were first proposed as a way to encode stimulus intensity by the firing rate (Adrian and Zotterman, 1926) and later as the basis for a theory of perception (Barlow, 1972). On the other hand, temporal codes assume that spike timing carries a great deal of information. Examples are network oscillations, synchronization and phase locking. One valuable benefit of synchronization is its capacity to enhance the saliency of neural responses, because correlated discharges have a stronger impact on neuronal populations (Uhlhaas et al., 2009).

Information processing by the cerebral cortex is highly distributed, with several areas and modules operating in parallel. Connectivity reveals that there is no singular area where all information converges. Visual features such as shape, color and motion are processed in parallel, and thus the question arises of how information is joined into coherent percepts. The responses of visual cortex neurons are more synchronized the closer the tuning properties of their receptive fields (Ts'o et al., 1986; Betsch et al., 2004). It was proposed that synchronization could encode the relatedness between the visual features that activate these neurons (binding-by-synchrony hypothesis). Synchronization would thus integrate the activity of distributed neural assemblies to form a coherent percept (Milner, 1974; von der Malsburg, 1981; Singer and Gray, 1995; Uhlhaas et al., 2009). The hypothesis was put to the test in a brain-based device and proved efficient for object recognition and visual binding (Seth et al., 2004). Experimentally, similar direction of motion and belonging to the same contour are among the properties that were shown to induce stimulus-dependant synchronization (Gray et al., 1989; Gray and Singer, 1989; Engel et al., 1990; Engel et al., 1991). However, in the present study, while two stimuli with the same motion direction elicit some synchrony, it is when the directions of motion are opposite, whether convergent or divergent, that synchrony is the strongest. So in our experiments, similarity elicits less synchrony than dissimilarity, leading to an apparent conflict with the results usually associated with the binding-by-synchrony hypothesis. The main difference with previous studies is receptive field configuration. Here we addressed the issue of feature similarity in a receptive field configuration that was to our knowledge never used before in visual binding studies. Indeed, we selected pairs of collinear receptive fields whose preferred orientation was perpendicular to the line joining each receptive field's center. If the relationship between similarity and synchrony does not apply, another element may be involved. In light of results reported by Samonds et al. (2006), our receptive fields could be described as cocircular. Two receptive fields are cocircular if a line passing through the center of each receptive field at the preferred orientation is tangent to the same circle. Moreover, convergent and divergent motion patterns simulate a partial drifting ring stimulus, centripetal and centrifugal, respectively. Therefore, while the two

drifting gratings we used are separate, they may arguably be perceived - when convergent or divergent - as belonging to a single ring-like contour by the pairs of receptive fields we recorded from. This would explain why, consistent with the results of Samonds et al. (2006) although in a different receptive field configuration, we find that synchrony is stronger for cocircular stimuli. It is also consistent with the fact that synchronization does not allow distinction between convergent and divergent motion patterns, because both motion patterns simulate the same type of contour. Therefore, our results appear in agreement with one of the most recent formulations of the binding-by-synchrony hypothesis (Samonds et al., 2006). However, most results in support of the BBS hypothesis were obtained in anesthetized animals, including Samonds et al. (2006) and the present study, or in awake animals during fixation (Gray and Viana Di Prisco, 1997). Evidence obtained in the awake monkey during figure-ground segregation tasks suggests that spike synchronization is not as stimulus-dependent as in the anesthetized animal (Lamme and Spekreijse, 1998; Roelfsema et al., 2004). If it were the case, our results would nevertheless reveal an intriguing feature of cortical networks dynamics induced by visual stimulation that is unrelated to attention.

Information content, visual flow and saliency

When free-viewing a scene, some items or locations will tend to attract attention because of visual saliency. Used in this sense, saliency is a bottom-up, stimulus-driven phenomenon. Items that differ significantly from their neighbours in one or more features will tend to be salient (Wolfe and Horowitz, 2008). The visual system would map the visual field for saliency. It has been proposed that such a saliency map could be located in V1 (Li, 2002). Because convergent and divergent motion patterns are made of gratings of opposite direction, each grating is salient because it is different from its neighbour grating. Another property of convergent/divergent motion patterns is their information content. Two objects moving in the same direction represent less information than two objects on a collision or parting trajectory. One supplementary element contributing to the saliency of

convergent/divergent motion patterns is their relationship to visual flow. Indeed, the divergent motion pattern simulates forward self-motion, while the convergent motion pattern simulates backward self-motion. Therefore, the increased level of synchrony observed for convergent/divergent motion patterns in comparison to codirectional patterns could encode saliency, and a richer information content that might include clues about self-motion.

In conclusion, our results provide further support for the hypothesis that neuronal synchrony might convey additional information relatively to firing rate. Indeed, we report a novel correlation pattern between visual stimuli and spike synchronization. However, the nature of this additional information remains unclear. The increased level of synchrony associated to convergent/divergent motion patterns could signal a cocircular contour and thus contribute to contour integration. Synchronization may also signal additional attributes of convergent and divergent motion patterns, namely saliency and cues about self-motion.

2.6 Acknowledgments

This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (grant #6943-05) to SM. We thank Narcis Ghisovan and Svetlana Shumikhina for assistance with experiments and data analysis, Pascal Fortier-Poisson for help with statistical analysis and Bruno Delord for stimulating discussions.

2.7 References

Abeles M. 1982. Local cortical circuits: an electrophysiological study. Berlin ; New York: Springer-Verlag.

- Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve endings. Part 3. Impulses set up by touch and pressure. *J Physiol* 61 465-483.
- Albus K. 1975. A quantitative study of the projection area of the central and the paracentral visual field in area 17 of the cat. I. The precision of the topography. *Exp Brain Res* 24: 159-179.
- Bardy C, Huang JY, Wang C, FitzGibbon T, Dreher B. 2006. 'Simplification' of responses of complex cells in cat striate cortex: suppressive surrounds and 'feedback' inactivation. *J Physiol* 574: 731-750.
- Barlow HB. 1972. Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* 1: 371-394.
- Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew JD. 1967. The neural mechanism of binocular depth discrimination. *J Physiol* 193: 327-342.
- Betsch BY, Einhauser W, Kording KP, Konig P. 2004. The world from a cat's perspective--statistics of natural videos. *Biol Cybern* 90: 41-50.
- Brosch M, Bauer R, Eckhorn R. 1995. Synchronous high-frequency oscillations in cat area 18. *Eur J Neurosci* 7: 86-95.

- Castelo-Branco M, Neuenschwander S, Singer W. 1998. Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat. *J Neurosci* 18: 6395-6410.
- Dong Y, Mihalas S, Qiu F, von der Heydt R, Niebur E. 2008. Synchrony and the binding problem in macaque visual cortex. *J Vis* 8: 30 31-16.
- Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ. 1988. Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biol Cybern* 60: 121-130.
- Eckhorn R, Reitboeck HJ, Arndt M, Dicke P. 1990. Feature linking via synchronization among distributed assemblies: Simulations of results from cat visual cortex. *Neural Comput* 2: 293-307.
- Eggermont JJ. 1992. Neural interaction in cat primary auditory cortex. Dependence on recording depth, electrode separation, and age. *J Neurophysiol* 68: 1216-1228.
- Engel AK, König P, Gray CM, Singer W. 1990. Stimulus-dependent neuronal oscillations in cat visual cortex: inter-columnar interaction as determined by cross-correlation analysis. *Eur J Neurosci* 2: 588-606.

- Engel AK, Kreiter AK, König P, Singer W. 1991. Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 6048-6052.
- Enroth-Cugell C, Robson JG. 1966. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J Physiol* 187: 517-552.
- Freiwald WA, Kreiter AK, Singer W. 1995. Stimulus dependent intercolumnar synchronization of single unit responses in cat area 17. *Neuroreport* 6: 2348-2352.
- Ghisovan N, Nemri A, Shumikhina S, Molotchnikoff S. 2008. Synchrony between orientation-selective neurons is modulated during adaptation-induced plasticity in cat visual cortex. *BMC neuroscience* 9: 60.
- Gray CM, König P, Engel AK, Singer W. 1989. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338: 334-337.
- Gray CM, Singer W. 1989. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 1698-1702.
- Gray CM, Viana Di Prisco G. 1997. Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat. *J Neurosci* 17: 3239-3253.

- Heinzle J, König P, Salazar RF. 2007. Modulation of synchrony without changes in firing rates. *Cogn Neurodynamics* 1: 225-235.
- Hietanen MA, Crowder NA, Price NS, Ibbotson MR. 2007. Influence of adapting speed on speed and contrast coding in the primary visual cortex of the cat. *J Physiol* 584: 451-462.
- Hirabayashi T, Miyashita Y. 2005. Dynamically modulated spike correlation in monkey inferior temporal cortex depending on the feature configuration within a whole object. *J Neurosci* 25: 10299-10307.
- Hubel DH, Wiesel TN. 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol* 148: 574-591.
- Hubel DH, Wiesel TN. 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 195: 215-243.
- Johnson MJ, Alloway KD. 1996. Cross-correlation analysis reveals laminar differences in thalamocortical interactions in the somatosensory system. *J Neurophysiol* 75: 1444-1457.
- König P, Engel AK, Lowel S, Singer W. 1993. Squint affects synchronization of oscillatory responses in cat visual cortex. *Eur J Neurosci* 5: 501-508.

- Kreiter AK, Singer W. 1996. Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *J Neurosci* 16: 2381-2396.
- Lamme VA, Spekreijse H. 1998. Neuronal synchrony does not represent texture segregation. *Nature* 396: 362-366.
- Lennie P. 2003. Receptive fields. *Curr Biol* 13: R216-219.
- Li Z. 2002. A saliency map in primary visual cortex. *Trends Cogn Sci* 6: 9-16.
- Livingstone MS. 1996. Oscillatory firing and interneuronal correlations in squirrel monkey striate cortex. *J Neurophysiol* 75: 2467-2485.
- Maffei L, Fiorentini A. 1973. The visual cortex as a spatial frequency analyser. *Vision Res* 13: 1255-1267.
- Milner PM. 1974. A model for visual shape recognition. *Psychol Rev* 81: 521-535.
- Molotchnikoff S, Shumikhina S, Moisan LE. 1996. Stimulus-dependent oscillations in the cat visual cortex: differences between bar and grating stimuli. *Brain Res* 731: 91-100.
- Orban GA, Kennedy H, Maes H. 1981. Response to movement of neurons in areas 17 and 18 of the cat: direction selectivity. *J Neurophysiol* 45: 1059-1073.

- Palanca BJ, DeAngelis GC. 2005. Does neuronal synchrony underlie visual feature grouping? *Neuron* 46: 333-346.
- Perkel DH, Gerstein GL, Moore GP. 1967. Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains. *Biophys J* 7: 419-440.
- Roelfsema PR, Lamme VA, Spekreijse H. 2004. Synchrony and covariation of firing rates in the primary visual cortex during contour grouping. *Nat Neurosci* 7: 982-991.
- Roskies AL. 1999. The binding problem. *Neuron* 24: 7-9, 111-125.
- Samonds JM, Bonds AB. 2005. Gamma oscillation maintains stimulus structure-dependent synchronization in cat visual cortex. *J Neurophysiol* 93: 223-236.
- Samonds JM, Zhou Z, Bernard MR, Bonds AB. 2006. Synchronous activity in cat visual cortex encodes collinear and cocircular contours. *J Neurophysiol* 95: 2602-2616.
- Seth AK, McKinsty JL, Edelman GM, Krichmar JL. 2004. Visual binding through reentrant connectivity and dynamic synchronization in a brain-based device. *Cereb Cortex* 14: 1185-1199.
- Shadlen MN, Movshon JA. 1999. Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis. *Neuron* 24: 67-77, 111-125.

- Shumikhina S, Guay J, Duret F, Molotchnikoff S. 2004. Contextual modulation of synchronization to random dots in the cat visual cortex. *Exp Brain Res* 158: 223-232.
- Singer W. 2007. Binding by synchrony. *Scholarpedia* 2(12): 1657.
- Singer W, Gray CM. 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18: 555-586.
- Swindale NV. 1998. Orientation tuning curves: empirical description and estimation of parameters. *Biol Cybern* 78: 45-56.
- Treisman A. 1999. Solutions to the binding problem: progress through controversy and convergence. *Neuron* 24: 105-110, 111-125.
- Ts'o DY, Gilbert CD, Wiesel TN. 1986. Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. *J Neurosci* 6: 1160-1170.
- Uhlhaas PJ, Pipa G, Lima B, Melloni L, Neuenschwander S, Nikolic D, Singer W. 2009. Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Front Integr Neurosci* 3:17

von der Malsburg C. 1981. The correlation theory of brain function. Internal Report 81-2, Dept. of Neurobiology, Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany. Reprinted in: Domany E, van Hemmen JL, Schulten K (eds) *Models of neural networks II* (1994). Springer, Berlin.

von der Malsburg C. 1999. The what and why of binding: the modeler's perspective. *Neuron* 24: 95-104.

Wolfe J, Horowitz TS. 2008. Visual search. *Scholarpedia* 3(7): 3325.

Zhang M, Alloway KD. 2006. Intercolumnar synchronization of neuronal activity in rat barrel cortex during patterned airjet stimulation: a laminar analysis. *Exp Brain Res* 169: 311-325.

Figures

Figure 1 - Methodology

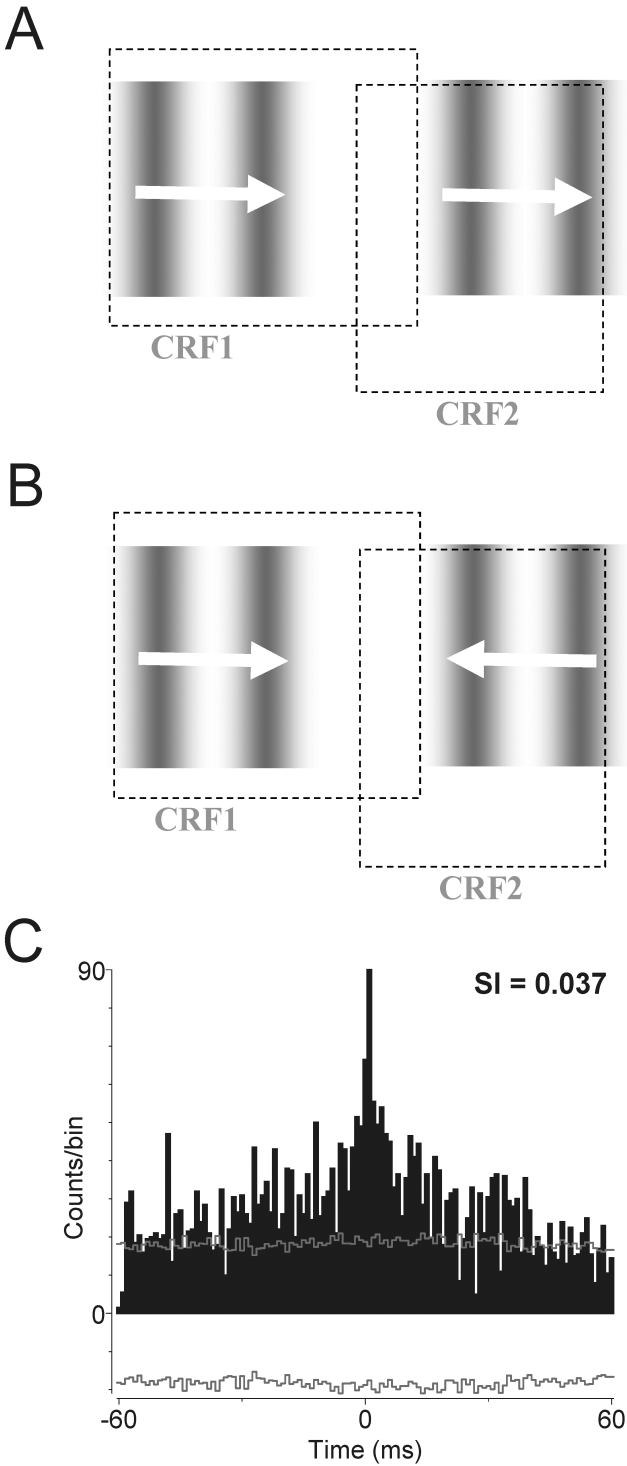


Figure 1 - Methodology

(A) Schematic illustration of the stimulation protocol. A pair of multiunit receptive fields (CRF1 and CRF2) was stimulated with 2 iso-oriented sine-wave drifting gratings presented to the non-overlapping subregions. In this configuration, both stimuli had the same motion direction. (B) Another stimulus configuration, with convergent motion directions. (C) Example of a shift-corrected cross-correlogram. Upper and lower 99.9% confidence intervals are shown. The synchronization index (SI) equals 0.037.

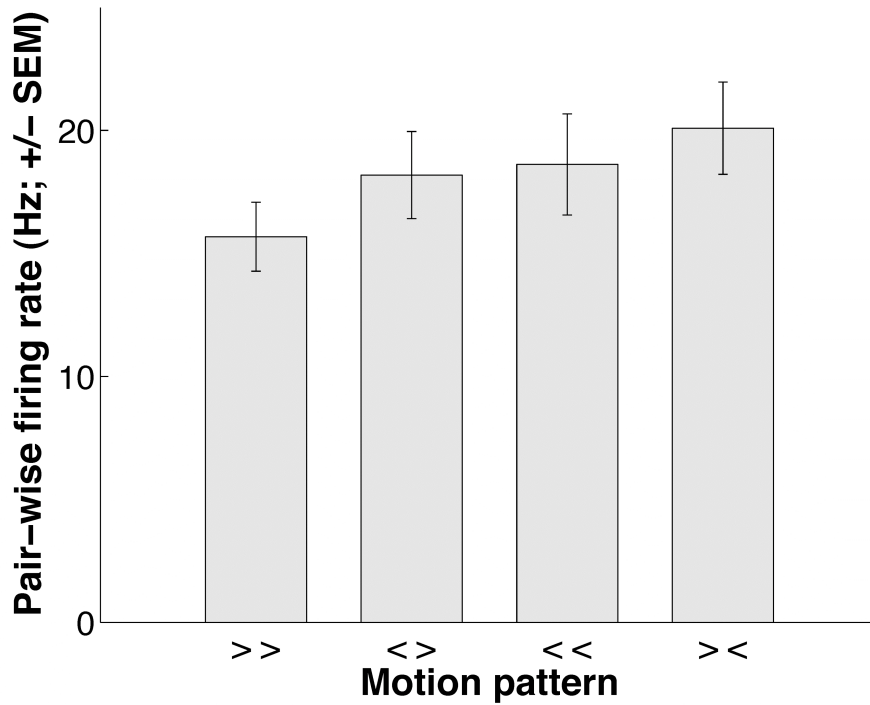


Figure 2 - Mean firing rate for the population of neuron pairs (n = 86) in response to the 4 motion patterns

The >> and << symbols depict codirectional motion, >< and <> symbols depict convergent and divergent motion, respectively. Firing rates were not statistically different between conditions (non-parametric one-way ANOVA, Kruskal-Wallis, $\chi^2 = 3.92$, $P = 0.2698$). Error-bars are ± 1 S.E.M.

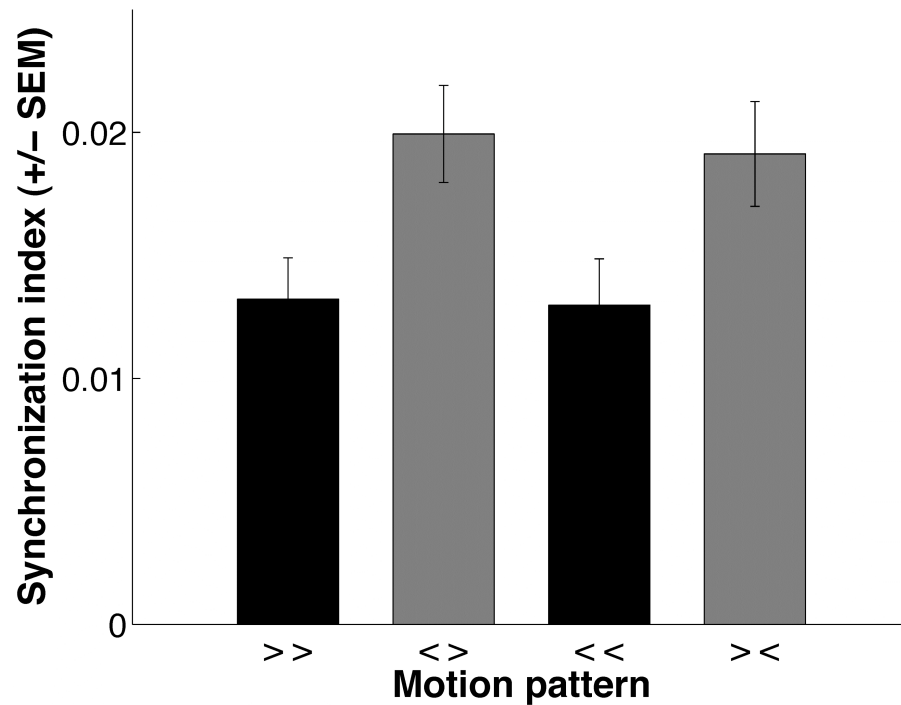


Figure 3 - Mean synchronization index for the population of neuron pairs (n = 86) in response to the 4 motion patterns

The >> and << symbols depict codirectional motion, >< and <> symbols depict convergent and divergent motion, respectively. Groups were statistically different (non-parametric one-way ANOVA, Kruskal-Wallis, $\chi^2 = 14.7$, $P = 0.0021$). The hypothesis that convergent/divergent motion (gray) on the one hand and codirectional motion (black) on the other hand could be considered as two groups was tested, and found to be statistically correct (non parametric nested 2-way ANOVA for (1) the difference between means of each group ($F = 15.3$, $P = 0.0001$), et (2) the difference between means within each group ($F = 0$, $P = 0.96$)). Error-bars are ± 1 S.E.M. The three stars (***) stand for $P < 0.001$.

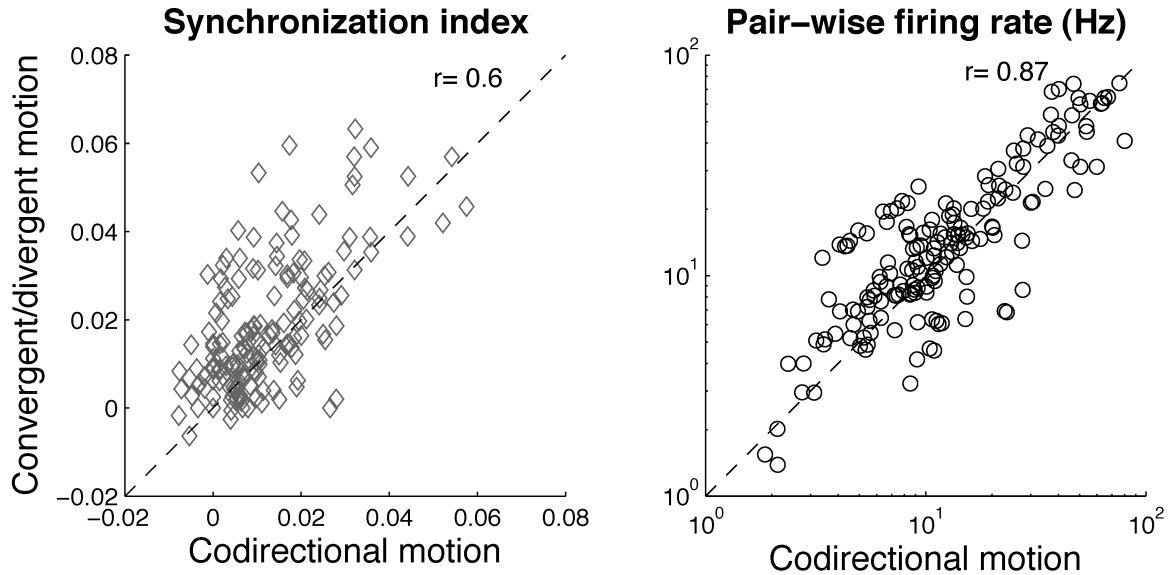


Figure 4 - Synchrony and firing rate for codirectional vs. convergent/divergent motion patterns

(Left) Scatter plot showing the synchronization of responses of each neuron pair for convergent/divergent motion patterns vs. codirectional ones. The cloud of points is mostly above the equality line (dashed line), indicating an increased synchronization for convergent/divergent motion patterns. (Right) Scatter plot showing the mean firing rate for each neuron pair for convergent/divergent motion patterns vs. codirectional ones. The dispersion of the points appears symmetrical in regard to the equality line and denotes no preference for either motion patterns. Correlation coefficients (r) are indicated in each case.

Figure 5 - Relationship between synchrony and firing rate

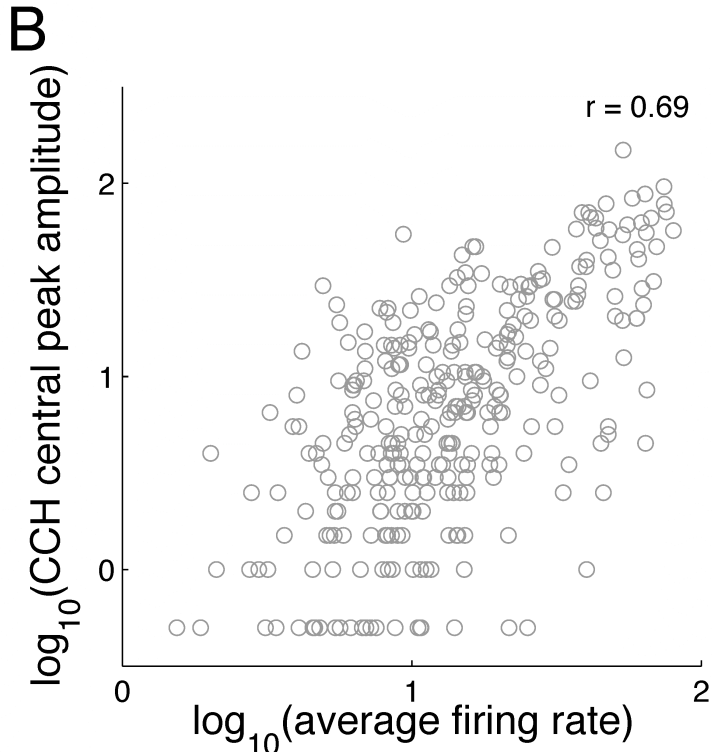
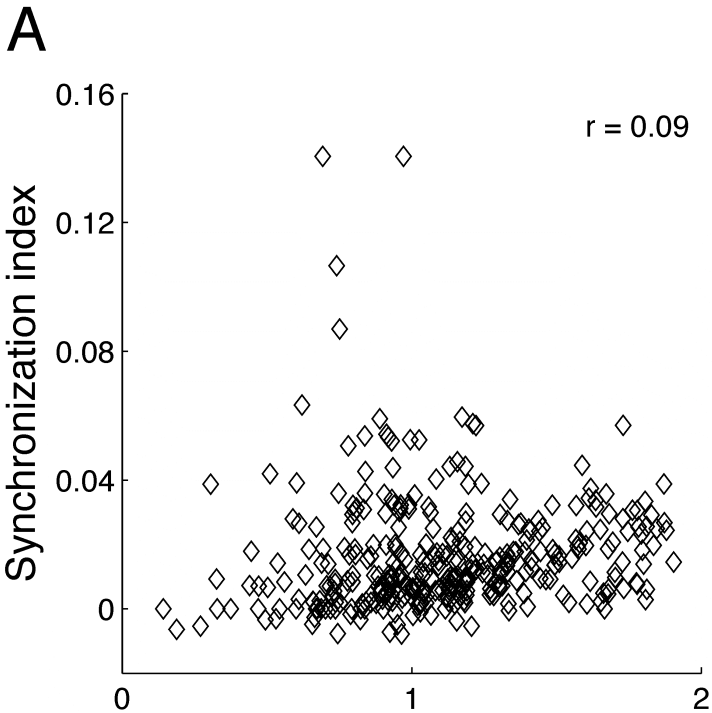


Figure 5 - Relationship between synchrony and firing rate

(A) Scatter plot and regression analysis of the relationship between the synchronization index and average firing rate ($n = 86$ neuron pairs). Pairwise firing rates were estimated by summing the rates of the two neurons forming the pair. (B) Scatter plot and regression analysis of the relationship between the cross correlation histogram (CCH) central peak amplitude and the average firing rate. While the CCH central peak amplitude is strongly correlated with the firing rate ($r = 0.69$), the synchronization index is fairly independent from the firing rate ($r = 0.09$). This allows comparisons between synchronization index values, and demonstrates that changes in synchrony level are stimulus-dependent.

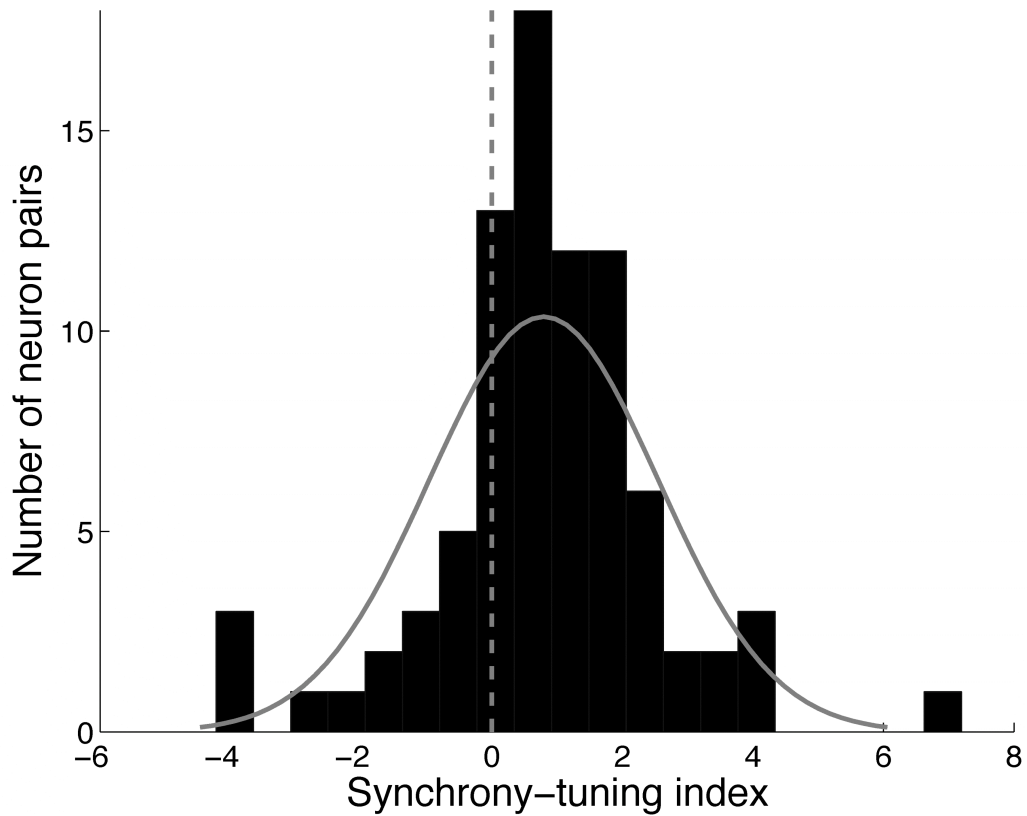


Figure 6 - Distribution of the synchrony-tuning index across the population of neuron pairs

Positive values denote a preference for convergent/divergent motion over codirectional motion. The distribution is clearly displaced to the right. A Gaussian fit was added to illustrate the amplitude of the displacement. The synchrony-tuning index was estimated for each neuron pair as $[(SI_{><} + SI_{<>}) - (SI_{>>} + SI_{<<})] / SI_{\text{mean}}$

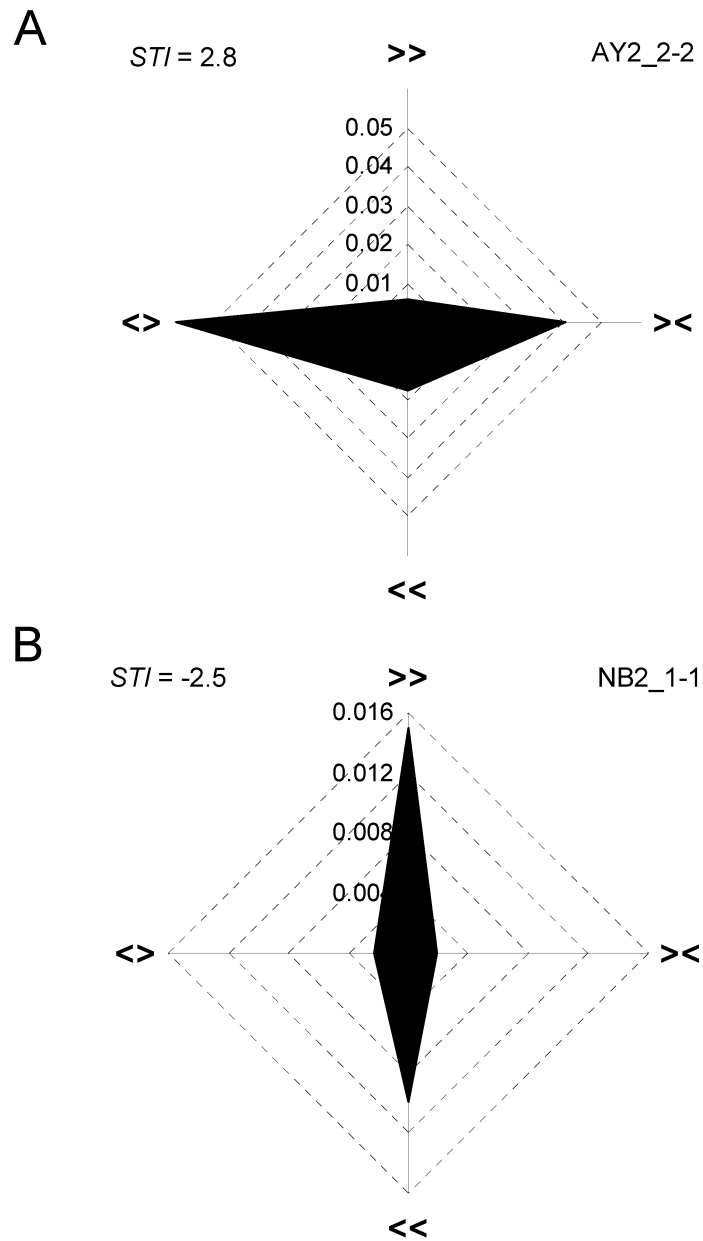


Figure 7 - Two examples of synchrony tuning

Polar plots of the synchronization index for the 4 motion patterns. (A) Neuron pair that synchronizes selectively for convergent/divergent motion. (B) Neuron pair that synchronizes selectively for codirectional motion. The respective synchrony-tuning indexes are indicated.

Figure 8 - Example of a neuron that synchronizes its activity with different neurons depending on the type of visual motion pattern

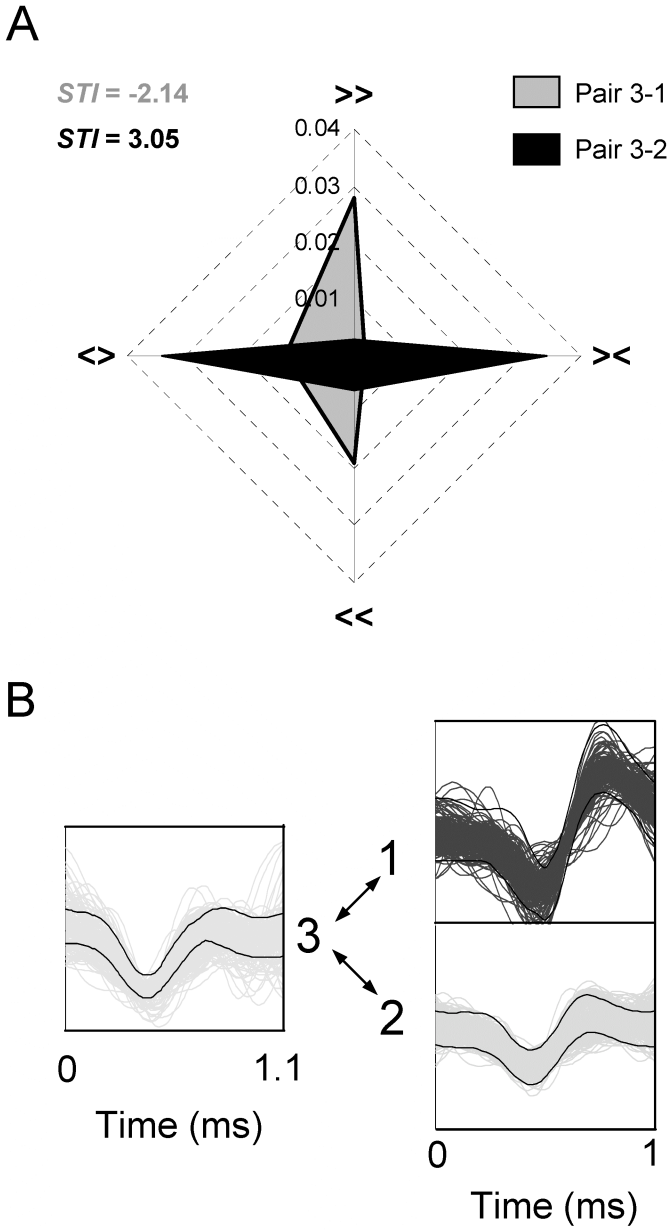


Figure 8 - Example of a neuron that synchronizes its activity with different neurons depending on the type of visual motion pattern

(A) Polar plots of the synchronization index for the 4 motion patterns. When presented with codirectional motion patterns, the target neuron synchronizes solely with neuron 1 (synchrony tuning index = -2.14), and when presented with convergent/divergent motion patterns, it synchronizes solely with neuron 2 (synchrony tuning index = 3.05). (B) Waveform of each neuron. Cell 1 and 2, recorded by the same microelectrode, are clearly distinct. Cell 3 was recorded from a second microelectrode.

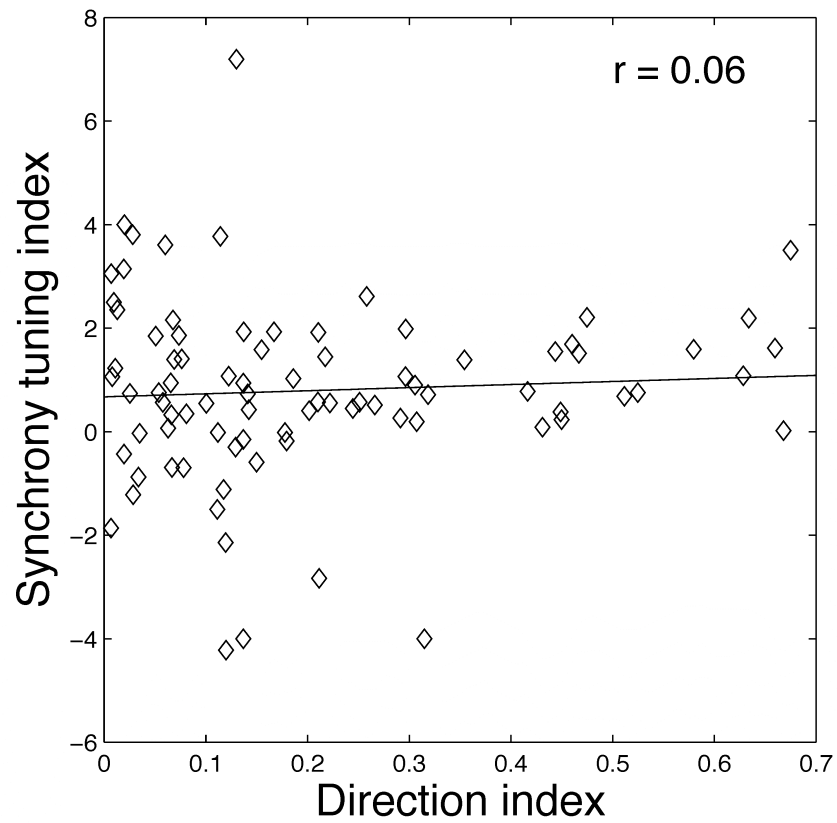


Figure 9 – Relationship between direction selectivity and synchrony tuning

Scatter plot and regression analysis of the relationship between pair-wise direction selectivity and the synchrony-tuning index. Direction selectivity does not affect the synchrony-tuning of neuron pairs ($r = 0.06$).

Chapitre 3. ARTICLE INTITULÉ :

**Adaptive behavior of neighboring neurons during
adaptation-induced plasticity of orientation tuning in V1**

BMC Neurosci **10**:147

2009

Adaptive behavior of neighboring neurons during adaptation-induced plasticity of orientation tuning in V1

Abdellatif Nemri, Narcis Ghisovan, Svetlana Shumikhina, Stéphane Molotchnikoff[§]

Department of Biological Sciences, University of Montreal, QC, Canada

[§]Corresponding author

3.1 Abstract

Background

Sensory neurons display transient changes of their response properties following prolonged exposure to an appropriate stimulus (adaptation). In adult cat primary visual cortex, orientation-selective neurons shift their preferred orientation after being adapted to a non-preferred orientation. The direction of those shifts, towards (attractive) or away (repulsive) from the adapter depends mostly on adaptation duration. How the adaptive behavior of a neuron is related to that of its neighbors remains unclear.

Results

Here we show that in most cases (75%), cells shift their preferred orientation in the same direction as their neighbors. We also found that cells shifting preferred orientation differently from their neighbors (25%) display three interesting properties: (i) larger variance of absolute shift amplitude, (ii) wider tuning bandwidth and (iii) larger range of preferred orientations among the cluster of cells. Several response properties of V1 neurons depend on their location within the cortical orientation map. Our results suggest that recording sites with both attractive and repulsive shifts following adaptation may be located in close proximity to iso-orientation domain boundaries or pinwheel centers. Indeed, those regions have a more diverse orientation distribution of local inputs that could account for the three properties above. On the other hand, sites with all cells shifting their preferred orientation in the same direction could be located within iso-orientation domains.

Conclusions

Our results suggest that the direction and amplitude of orientation preference shifts in V1 depend on location within the orientation map. This anisotropy of adaptation-induced plasticity, comparable to that of the visual cortex itself, could have important implications for our understanding of visual adaptation at the psychophysical level.

3.2 Background

In the mammalian visual cortex, neurons are tuned to respond to visual features such as contour orientation, motion direction and speed [1-3]. Preference for orientation appears in the primary visual cortex (V1) as an emergent property that is established early – before or at eye opening – and is considered relatively stable [4]. Indeed, neurons display little variability in their orientation tuning properties through time [5]. On the other hand, visual history has long been known to affect perception [6], eliciting interest in adaptive mechanisms present in the visual system [e.g. 7].

Repeated or prolonged exposure to a stimulus (adaptation) is known to reduce neuronal responsiveness to that same stimulus, especially if it is the neuron's preferred stimulus [8]. In recent years, a more complex picture of adaptation has emerged where prolonged exposure to a non-preferred orientation was shown to transiently modify neurons' preferred orientation [9-14]. In cat V1, adaptation to a non-preferred orientation had different outcomes depending on adaptation duration. For a short-term exposure lasting between 40 seconds and 3 minutes, neuronal responses to the adapting orientation were reduced, while responses to orientations on the non-adapted flank of the bell-shaped tuning curve remained similar or were enhanced [10, 12, 15]. As a result, the orientation tuning curve appeared to slide away from the adapting flank, in what was described as a repulsive shift. Longer adaptation durations (≥ 6 min) were shown to induce attractive shifts more frequently than repulsive shifts [12, 16] (but see [10]). In addition to adaptation duration, shift direction can depend on the temporal order of presentation for paired stimuli [14]. On the other hand shift magnitude can depend on location in the cortical orientation map, with larger shifts occurring near the singularities (pinwheel centers) where iso-orientation domains converge [9]. Yet the factors that determine the direction and magnitude of adaptation-induced shifts of orientation tuning remain unclear.

In the present study, we examine the adaptive behavior of neighboring cells during adaptation-induced plasticity. Following adaptation, neurons were analyzed along with their neighbors that were recorded using the same microelectrode tip. We expected

that clusters of cells with more diverse behaviors (such as the presence of attractive *and* repulsive shifts) would also display more diverse tuning properties (e.g. the range of preferred orientations within clusters) and more potential for plasticity (e.g. shift amplitude). Taking into account the adaptation-induced behavior of the constituent cells of each cluster, we measured their shift amplitude and tuning bandwidth as well as the range of orientation preference within each cluster.

3.3 Methods

Animal preparation

Domestic cats (*Felis catus*) were prepared for electrophysiological recordings from the primary visual cortex. The animal preparation and recording procedures followed the guidelines of the Canadian Council on Animal Care and were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Montreal. Twelve adult cats (2.5-3.5 kg, age 12-24 months) of either sex were used for this study. For a detailed description of the surgical procedure and animal maintenance, see Ghisovan *et al.* [12]. Briefly, animals were sedated with acepromazine maleate (Atravet, Wyeth-Ayerst, Guelph, ON, Canada; 1 mg·kg⁻¹, intramuscular) and atropine sulfate (ATRO-SA, Rafter, Calgary, AB, Canada; 0.04 mg·kg⁻¹, intramuscular), and anesthetized with ketamine hydrochloride (Rogarsetic, Pfizer, Kirkland, QC, Canada; 25 mg·kg⁻¹, intramuscular). A tracheotomy was performed for artificial ventilation, and one forelimb vein was cannulated. For the remaining preparations and recording, paralysis was induced with 40 mg and maintained with 10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ gallamine triethiodide (Flaxedil, Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA; intravenous) administered in 5% dextrose lactated Ringer's nutritive solution. General anesthesia was maintained by artificial ventilation with a mixture of N₂O/O₂ (70:30) supplemented with 0.5% isoflurane (AErrane, Baxter, Toronto, ON, Canada). Electroencephalogram, electrocardiogram, rectal temperature and end-tidal CO₂ partial pressure were monitored continuously, and kept in physiological ranges. Pupils were dilated with atropine and Plano lenses with artificial pupils (5 mm

diameter) were applied. The loci of the areae centrales were inferred from the position of the blind spots, which were ophthalmoscopically focused and back projected onto a translucent screen. A craniotomy was performed over the primary visual cortex (area 17/18, Horsley-Clarke coordinates P0-P6; L0-L6) and electrodes positioned in area 17.

Electrophysiological recordings

Multi-unit activity in the primary visual cortex was recorded by two sets of tungsten microelectrodes (Frederick Haer & Co, Bowdoinham, ME, USA; 2-10 M Ω at 1 kHz). Each set, consisting of a 4-microelectrode linear array (inter-electrode spacing of 400 μm) enclosed in stainless steel tubing, was controlled by a separate micromanipulator. Recordings were performed mainly in the supragranular layers (cortical depth < 1000 μm ; mean = 650 μm). The signal from the microelectrodes was amplified, band-pass filtered (300 Hz - 3 kHz), digitized and recorded with a 0.05 ms temporal resolution (Spike2, CED, Cambridge, England; DataWave Technologies, Longmont, CO, USA in initial experiments). Multi-unit signals from one electrode usually included 2 (up to 3) well-isolated single units. The spike sorting method was based on cluster classification in reduced space (Spike2, CED). The stability of each cell's activity across conditions was verified qualitatively by visual control of the clusters disposition and of the waveforms shape. Spike duration was measured as the average time between the start and the peak of the action potential.

Visual stimulation

Stimulation was monocular (dominant eye). After clearly detectable activity was obtained, the multi-unit receptive fields (RF) were mapped as the minimum response fields [17] by using a hand-held ophthalmoscope. Eye-screen distance was 57 cm, and the focus was verified during the mapping of the blind spots, which were ophthalmoscopically focused and back projected onto a translucent screen. These preliminary tests revealed qualitative properties such as dimensions, velocity preference, orientation and directional selectivity. Visual stimuli were generated with a VSG 2/5

graphic board (Cambridge Research Systems, Rochester, England) and displayed on a 21-in. monitor (Sony GDM-F520 Trinitron, Tokyo, Japan) placed 57 cm from the cat's eyes, with 1024 x 768 pixels, running at 100-Hz frame refresh. Stimuli were sine-wave drifting gratings covering the RF [18]. Contrast was set at 80%. Mean luminance was 40 Cd.m⁻². Optimal spatial and temporal frequencies were set within the 0.1-0.5 cycles·deg⁻¹ and 1.0-2.0 Hz range respectively, where V1 neurons are known to respond well to sine-wave drifting gratings [19].

Adaptation protocol

After manual RF characterization, 9 oriented stimuli centered on the preferred orientation were selected and used for the rest of the experiment. Tuning curves were obtained for moving stimuli, so it is strictly speaking incorrect to describe them as orientation tuning curves. Indeed, orientation is by definition cyclic over the interval 0°-180°, while direction is cyclic over the interval 0°-360° [20]. For any given orientation, there are 2 possible perpendicular directions for a moving stimulus. Considering that most cells in the cat visual cortex show some degree of direction selectivity [1, 21], a proper description of their responses would rather be a directional tuning curve. However, this distinction will be ignored, as it has been in almost all other studies of orientation tuning in V1 [20].

Tuning curves covered 180° (22.5° interval). Test orientations were presented in random order. Each oriented stimulus was presented in blocks of 25 trials lasting 4.1 s each, with a random inter-trial interval (1.0-3.0 s) during which no stimuli were presented. Thus, a recording session lasted for 25-30 min. Once control orientation tuning curves were characterized, an adapting stimulus was presented continuously for 12 minutes. The adapting stimulus was a drifting grating whose orientation was generally set 22.5 to 67.5° off the neurons' preferred orientation. No recordings were performed during this adaptation period. Immediately after adaptation, orientation tuning curves were measured starting with the adapting and control preferred orientations, while the

remaining orientations were recorded in random order. Following a recovery period of 60 to 90 min, another tuning curve measurement was performed.

Data analysis

Once single cells were sorted out off-line from multi-unit spike trains accumulated during data acquisition, orientation (θ) tuning curves were constructed from raw data and fitted with the von Mises function [20]. This allowed us to determine with precision the preferred orientation of neurons and then measure shifts in orientation preference. The von Mises function is defined as:

$$M(\theta) = A \cdot e^{b[\cos(\theta-c)]} + d,$$

where A is the value of the function at the preferred orientation, c , and b is a width parameter. An additional parameter, d , represents the spontaneous firing rate of the cell [15, 20]. A fit was considered satisfactory if it accounted for at least 80% of the variance in the data. In the present study, fits accounted on average for 87% of the variance in the data.

In the cat, over 90% of V1 neurons are well tuned to stimulus orientation [22]. It was however necessary to ensure that cells in our sample were properly tuned for orientation. We measured an orientation selectivity index (OSI) by dividing the firing rate at orthogonal orientations (baseline of the tuning curves) by the firing rate for the preferred orientation, and subtracting the result from one [23, 24]. The closer the OSI is to 1, the stronger the orientation selectivity. Orientation selectivity is shaped during development and is considered fairly stable [25-27]. There is however some variability that could be due to physiological causes or measurement error. In our experiments, 25 consecutive measurements of a single neuron's response to the same stimulus yielded 25 slightly different tuning curves (preferred orientation SEM = ± 2 deg.). Adaptation-induced shifts were measured as the distance between peak positions of the fitted tuning curves before and after conditioning. To assess the statistical significance of tuning shifts, curve fits were generated separately for each of the 25 trials, and the mean difference was

tested by a paired *t*-test [10]. In general, shifts in preferred orientation larger than 5° were statistically significant (paired sample two-tailed *t*-test, $p < 0.01$). The range of orientation preference was measured for clusters of cells recorded by the same electrode. By definition, only sites comprising two neurons or more could be considered for this measurement.

For statistical hypothesis testing, we used non-parametric tests whenever the data did not display normality and equality of variances (even though parametric tests such as Student's *t* and ANOVA are robust for moderate departures from normality and homoscedasticity). Tests were performed on all the data ($n = 105$ cells) and for significant shifts only ($n = 88$ cells). Results were identical except for slightly different *p*-values. Statistical tests and figures in the Results section include all the data.

3.4 Results and discussion

We recorded multi-unit activity from area V1 of adult anesthetized cats during a visual adaptation protocol. Orientation tuning curves were measured before and after adaptation and following a 60-90 min recovery period (Fig. 1A). From 51 recording sites, 114 neurons were sorted out and individual orientation tuning curves were derived from multi-unit spike trains. Neurons were strongly tuned for orientation with an average orientation selectivity index close to 1 ($OSI = 0.80 \pm 0.02$).

Shifts of orientation tuning

Following prolonged exposure to a non-preferred orientation, shifts in orientation preference were observed in a majority of cells (105/114; 92%). The direction of these shifts was either towards the adapter (attractive shift) or away from the adapter (repulsive shift). Over the entire population, attractive shifts were observed twice as often as repulsive shifts (67% vs. 33%). Figure 1B shows the average pre- and post-adaptation curves for attractive and repulsive shifts. The mean attractive and repulsive shift amplitudes were respectively $16.4^\circ \pm 1.6^\circ$ and $13.2^\circ \pm 1.7^\circ$ (the data of Fig. 1B were presented previously in [16]). Mean pre- and post-adaptation tuning curves show that attractive shifts result from concurrent response depression on the non-adapted flank and facilitation on the adapted flank. On the other hand, repulsive shifts are caused for the most part by response depression on the adapted flank. Following periods ranging from 60 to 90 min, 50% of the cells (48/105) recovered their initial preferred orientation, and the remaining neurons showed partial but statistically non-significant recovery. This is consistent with reports indicating that the rate of recovery for orientation tuning is about 12 times slower than the rate of adaptation [10].

Previous studies using shorter adaptation durations reported mostly repulsive shifts [10, 13]. This difference suggests that duration is a key factor for cortical adaptation. In a recent study, we varied the duration of adaptation [12]. Consistent with previous studies [10, 13], a short adaptation time (3 min) induced repulsive shifts for

most cells. We also found that increasing the adaptation duration for the same neuron frequently caused a reversal from repulsive to attractive shift [12]. Taken together, these data suggest that the mechanisms underlying repulsive and attractive shifts have different temporal dynamics. An early mechanism causes mainly response depression on the adapted flank, while a late mechanism induces response depression on the non-adapted flank and facilitation on the adapted flank.

It is noteworthy that a proportion of cells displayed repulsive shifts (33 %) even after 12 minutes of adaptation. Since the reversal from repulsive to attractive seems to occur between 3 and 6 minutes of adaptation, the synaptic inputs or intrinsic components that allow a cell to shift its preferred orientation towards the adapter might be absent or insufficient in these cells. Shifts of orientation preference are typically attributed to short-term plasticity of intracortical connections [28]. Transient changes of the inhibition-excitation balance in V1 are sufficient to explain orientation tuning shifts. For instance, attractive shifts could be explained by reduced local inhibition within orientation columns tuned to the adapting orientation. The long-range excitatory projections from these columns to the recorded neuron would become stronger and cause a shift of its preferred orientation towards the adapting orientation. In a recent study, both attractive and repulsive shifts were observed following short GABA-induced inactivation of a small patch of cortex about 400 microns away from the recorded neuron [29]. Remarkably, the authors reported a ratio of attractive/repulsive shifts comparable – in the sense of a clear majority of attractive shifts – to that of this investigation, with 11 attractive vs. 3 repulsive shifts (69 vs. 36 neurons in the present study). Another interesting observation from their study is that a single event, lateral inactivation, produces two distinct outcomes, attractive and repulsive shifts. This suggests that the direction of orientation tuning shifts might be determined by local network interactions with the recorded cell.

Adaptation-induced plasticity in neighboring neurons

Cortical neurons with similar tuning properties tend to be spatially close, especially with respect to orientation selectivity [30]. We were interested in comparing the adaptive behavior of neighboring cells following prolonged exposure to a non-

preferred orientation. The relationship between the tuning properties and adaptive behavior of neighboring cells holds potential insights regarding the role of local network interactions during adaptation-induced plasticity. Therefore, our analyses focused on cells close enough to be recorded by the same electrode tip. In Figure 2, all the sites we recorded ($n = 51$) are depicted. The number of neurons per site (up to 3 cells per electrode) and the direction of the adaptation-induced shifts, attractive or repulsive, are indicated. Sites were classified according to the shift direction of their constituent cells: all-attractive (26/51 sites, 53/105 cells), all-repulsive (12/51 sites, 20/105 cells) and mixed (13/51 sites, 32/105 cells). Thus, for 75% of sites, neurons shifted as a homogeneous group, either by way of attractive shifts only or by repulsive shifts only. The remaining 25% of sites were non-homogeneous for shift direction. Figure 3 shows examples of orientation tuning shifts from a non-homogeneous site. In this site, one cell displayed a 27° -repulsive shift (Fig. 3A) while a neighbor cell displayed an 8° -attractive shift (Fig. 3B). In Figure 3C, the shape of the action potentials of each cell is shown. These two cells were recorded by the same electrode tip and sorted using their spike waveforms. Such a group of cells is referred to as a cluster in the present study.

Each cell's absolute shift amplitude and tuning bandwidth and each cluster's range of orientation preference were measured. Tuning bandwidth was estimated as the half-width at half-height of the orientation tuning curves. The range of orientation preference was derived from the difference between the preferred orientations of a cluster's constituent cells. Except for shift amplitude, these parameter values were calculated prior to adaptation. No significant difference in absolute shift amplitude and tuning bandwidth was found between all-attractive and all-repulsive sites ($P = 0.3933$ and $P = 0.7521$, respectively, Wilcoxon two-sided rank sum test). On average, the range of orientation preference was $6.0^\circ \pm 1.4$ (mean ± 1 S.E.M) for all-repulsive sites vs. $8.1^\circ \pm 2.3$ for all-attractive sites. All-repulsive and all-attractive sites did not differ significantly for their range of orientation preference ($P = 0.2618$, Wilcoxon two-sided rank sum test). Overall, all-attractive and all-repulsive shifts did not differ significantly for any of the measured parameter.

Both all-attractive and all-repulsive groups were combined for subsequent analyses. Thus, homogeneous sites consist of cell clusters that exhibit all-attractive or all-repulsive shifts of orientation tuning. Non-homogeneous sites consist of cell clusters that exhibit attractive and repulsive shifts simultaneously. Sites were compared in control condition. For homogeneous sites, absolute shift amplitude was $13.8^\circ \pm 1.1$, tuning bandwidth was $8.4^\circ \pm 0.4$ and the range of orientation preference was $7.7^\circ \pm 1.8$, while for heterogeneous sites, absolute shift amplitude was $18.4^\circ \pm 2.9$, tuning bandwidth was $10.2^\circ \pm 0.6$ and the range of orientation preference was $16.6^\circ \pm 5.0$. Absolute shift amplitude was not significantly different between homogeneous and non-homogeneous sites (Fig. 4A; $P = 0.4294$, Wilcoxon two-sided rank sum test), but the variance of shift amplitude was significantly larger for non-homogeneous sites ($P = 0.002$, Levene's homoscedasticity test). On the other hand, tuning bandwidth was significantly larger for non-homogeneous sites (Fig. 4B; $P = 0.0065$, Wilcoxon two-sided rank sum test). The tuning bandwidth of a neuron depends on the orientation distribution of local inputs. Wider orientation tuning bandwidth suggests that a neuron receives a more heterogeneous set of inputs. The range of orientation preference was also significantly larger for non-homogeneous sites (Fig. 4C; $P = 0.0469$, Wilcoxon two-sided rank sum test). Moreover, we compared the maximum firing rate (peak of the tuning curve) and spike duration for homogeneous and non-homogeneous sites. There was no significant difference for both parameters ($P = 0.3899$ and $P = 0.0626$, respectively, Wilcoxon two-sided rank sum test), suggesting that the differences between homogeneous and non-homogeneous sites are due to network dynamics rather than intrinsic properties of the neurons.

We also considered the effect of adaptation on diversity of orientation preference for each cluster. Here we ask whether neighboring cells become more or less similarly tuned following adaptation. Over the population of clusters, the range of orientation preference increased significantly, from $9.5^\circ \pm 1.6$ in control condition to $20.8^\circ \pm 2.5$ post-adaptation ($P < 0.001$, Wilcoxon two-sided rank sum test). When homogeneous and non-homogeneous sites were considered separately, we found that the range of orientation preference increased significantly for both homogeneous and non-homogeneous sites following adaptation ($P = 0.0065$ and $P = 0.0018$, respectively, Wilcoxon two-sided rank sum test). We have seen previously that homogeneous and non-

homogeneous sites differed significantly prior to adaptation (Fig. 4C; $P = 0.0469$, Wilcoxon two-sided rank sum test). Following adaptation, non-homogeneous sites maintained a significantly larger range of orientation preference, the difference being statistically stronger than in the control condition ($P = 0.0011$, Wilcoxon two-sided rank sum test). Therefore non-homogeneous sites have an expanded range of orientation preferences compared to homogeneous sites in the control condition, and that range becomes even larger following adaptation-induced plasticity.

In summary, sites that displayed both attractive and repulsive shifts differed from sites that displayed same direction shifts by the following parameters: similar shift amplitude but with a larger variance, and larger orientation tuning bandwidth and range of orientation preference. These results suggest that non-homogeneous sites have a wider range of inputs that gives neurons in these clusters less predictable shift direction and amplitude. Indeed, knowing both the initial preferred orientation of a neuron and the adapting orientation is not sufficient to predict how the neuron will shift preferred orientation following adaptation. Furthermore, knowing the adaptive behavior of a neuron does not allow a definitive prediction regarding that of its neighbors although one can infer the probability ($P = 0.75$) for neighboring neurons to shift all in the same direction. Further knowledge about the local network to which the neuron belongs is necessary.

Within the V1 orientation map, neurons lie either in regions of fairly homogeneous orientation preference (iso-orientation domains) or in regions with a variety of preferences (singularities or pinwheel centers) [30]. Anatomical evidence suggests that neurons situated close to pinwheel centers are connected with neurons having all preferred orientations whereas neurons located in orientation domains are connected mostly with neurons sharing similar orientation preferences [31]. Along with location in the orientation map, laminar position is a main source of diversity in the inputs to a V1 neuron. However, despite several layer-specific structural differences of receptive fields [32, 33], shift amplitude seems independent of cortical depth [10]. Conversely, plasticity of orientation tuning is dependent on where the neuron is located within the orientation map, especially shift amplitude [9]. Indeed, local circuitry in V1

depends on position in the orientation map and significantly influences neuronal properties. For instance, physiological properties such as the membrane potential, spike output and temporal dynamics of response change systematically with map location [34]. Moreover, neurons close to pinwheel centers have a more broadly tuned membrane potential compared to neurons in orientation domains [35] and more broadly tuned excitatory and inhibitory total conductances [36]. It was recently shown that neurons are more narrowly tuned when the local orientation map is more homogeneous [37]. In the present study, the properties displayed by cells from non-homogeneous sites seem more likely to be found near the boundaries of orientation domains or close to pinwheel centers. Indeed, the larger variance of absolute shift amplitude, larger orientation tuning bandwidth and larger range of orientation preference we find in non-homogeneous sites are consistent with the properties of regions displaying a variety of orientation preferences.

Finally, our results have interesting implications when the columnar organization of the visual cortex is considered. With our experimental setup, it is a reasonable assumption that a cluster of cells with similar orientation preference would be made of neurons that belong to a single orientation column. All-attractive and all-repulsive sites, with an average range of orientation preference of $7.7^\circ \pm 1.8$, are thus likely to comprise groups of cells from the same orientation column. Furthermore, it was shown that the presence of orientation tuning shifts was independent of cortical depth [10]. One might then propose that all cells from a same column shift in the same direction, potentially because they receive similar inputs, or, more likely, because shifts propagate from the locus of plasticity (a specific layer or sub-layer) to most cells of the column through local network dynamics.

3.5 Conclusions

Small clusters of cells display a diversity of behaviors during adaptation-induced plasticity of orientation tuning: while a majority of clusters shift preferred orientation in the same direction (all-attractive or all-repulsive), some clusters display both attractive

and repulsive shifts. This diversity is associated with variability in tuning properties, especially cells' orientation tuning bandwidth and preferred orientation difference within cell clusters. Both parameters are significantly larger for clusters displaying non-homogeneous shift direction. This result and the proportion of homogeneous vs. non-homogeneous sites (3/1) suggest that homogeneous sites are located within orientation domains while non-homogeneous sites are located near orientation domain boundaries or pinwheel centers. The map of orientation plasticity suggested by Dragoi *et al.* [11] appears to have one supplementary level of complexity related to shift direction. This anisotropy of adaptation-induced plasticity, parallel to that of the visual cortex itself, could have important consequences on models of visual adaptation at the psychophysical level.

3.6 Authors' contributions

NG, AN and SS carried out the experiments. AN and NG performed the data analysis. AN drafted the manuscript and contributed to the design of the study. SM designed the study and contributed to the manuscript redaction. All authors read and approved the final manuscript.

3.7 Acknowledgments

This research was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Fonds Nature et Technologies (FQRNT) to SM. The authors are grateful to Guillaume Blanchet for precious help with statistical analysis and to Robert C. Froemke and Anuttama Sheela Mohan for useful comments on the manuscript.

3.8 References

1. Hubel DH, Wiesel TN: **Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex.** *J Physiol* 1959, **148**:574-591.
2. Hubel DH, Wiesel TN: **Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex.** *J Physiol* 1968, **195**(1):215-243.
3. Movshon JA: **The velocity tuning of single units in cat striate cortex.** *J Physiol* 1975, **249**(3):445-468.
4. Chiu C, Weliki M: **The role of neural activity in the development of orientation selectivity.** In *The Visual Neurosciences*. Edited by Chalupa LM, Werner J. Cambridge, MA: MIT Press; 2003:117-125.

5. Mazer JA, Vinje WE, McDermott J, Schiller PH, Gallant JL: **Spatial frequency and orientation tuning dynamics in area V1.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, **99**(3):1645-1650.
6. Gibson J, Radner M: **Adaptation, after-effect and contrast in the perception of tilted lines.** *J Exp Psychol* 1937, **20**:453-467.
7. Saul AB, Cynader MS: **Adaptation in single units in visual cortex: the tuning of aftereffects in the spatial domain.** *Vis Neurosci* 1989, **2**(6):593-607.
8. Maffei L, Fiorentini A, Bisti S: **Neural correlate of perceptual adaptation to gratings.** *Science* 1973, **182**(116):1036-1038.
9. Dragoi V, Rivadulla C, Sur M: **Foci of orientation plasticity in visual cortex.** *Nature* 2001, **411**(6833):80-86.
10. Dragoi V, Sharma J, Sur M: **Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in adult visual cortex.** *Neuron* 2000, **28**(1):287-298.
11. Dragoi V, Turcu CM, Sur M: **Stability of cortical responses and the statistics of natural scenes.** *Neuron* 2001, **32**(6):1181-1192.
12. Ghisovan N, Nemri A, Shumikhina S, Molotchnikoff S: **Visual cells remember earlier applied target: plasticity of orientation selectivity.** *PLoS ONE* 2008, **3**(11):e3689.
13. Müller JR, Metha AB, Krauskopf J, Lennie P: **Rapid adaptation in visual cortex to the structure of images.** *Science* 1999, **285**(5432):1405-1408.
14. Yao H, Dan Y: **Stimulus timing-dependent plasticity in cortical processing of orientation.** *Neuron* 2001, **32**(2):315-323.
15. Kohn A, Movshon JA: **Adaptation changes the direction tuning of macaque MT neurons.** *Nat Neurosci* 2004, **7**(7):764-772.
16. Ghisovan N, Nemri A, Shumikhina S, Molotchnikoff S: **Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex.** *Neuroscience* 2009, **164**:1274-1283.
17. Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew JD: **The neural mechanism of binocular depth discrimination.** *J Physiol* 1967, **193**(2):327-342.

18. Maffei L, Fiorentini A: **The visual cortex as a spatial frequency analyser.** *Vision Res* 1973, **13**(7):1255-1267.
19. Bardy C, Huang JY, Wang C, FitzGibbon T, Dreher B: **'Simplification' of responses of complex cells in cat striate cortex: suppressive surrounds and 'feedback' inactivation.** *J Physiol* 2006, **574**(Pt 3):731-750.
20. Swindale NV: **Orientation tuning curves: empirical description and estimation of parameters.** *Biol Cybern* 1998, **78**(1):45-56.
21. Orban GA, Kennedy H, Maes H: **Response to movement of neurons in areas 17 and 18 of the cat: direction selectivity.** *J Neurophysiol* 1981, **45**(6):1059-1073.
22. Bishop PO, Henry GH: **Striate neurons: receptive field concepts.** *Invest Ophthalmol* 1972, **11**(5):346-354.
23. Liao DS, Krahe TE, Prusky GT, Medina AE, Ramoa AS: **Recovery of cortical binocularity and orientation selectivity after the critical period for ocular dominance plasticity.** *J Neurophysiol* 2004, **92**(4):2113-2121.
24. Ramoa AS, Mower AF, Liao D, Jafri SI: **Suppression of cortical NMDA receptor function prevents development of orientation selectivity in the primary visual cortex.** *J Neurosci* 2001, **21**(12):4299-4309.
25. Crair MC, Gillespie DC, Stryker MP: **The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex.** *Science* 1998, **279**(5350):566-570.
26. Hensch TK: **Critical period plasticity in local cortical circuits.** *Nat Rev Neurosci* 2005, **6**(11):877-888.
27. Hubel DH, Wiesel TN: **Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex.** *J Physiol* 1963, **165**:559-568.
28. Felsen G, Shen YS, Yao H, Spor G, Li C, Dan Y: **Dynamic modification of cortical orientation tuning mediated by recurrent connections.** *Neuron* 2002, **36**(5):945-954.
29. Girardin CC, Martin KA: **Inactivation of lateral connections in cat area 17.** *Eur J Neurosci* 2009, **29**(10):2092-2102.

30. Bonhoeffer T, Grinvald A: **Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns.** *Nature* 1991, **353**(6343):429-431.
31. Schummers J, Mariño J, Sur M: **Local networks in visual cortex and their influence on neuronal responses and dynamics.** *J Physiol Paris* 2004, **98**(4-6):429-441.
32. Martinez LM, Wang Q, Reid RC, Pillai C, Alonso JM, Sommer FT, Hirsch JA: **Receptive field structure varies with layer in the primary visual cortex.** *Nat Neurosci* 2005, **8**(3):372-379.
33. Yen SC, Baker J, Gray CM: **Heterogeneity in the responses of adjacent neurons to natural stimuli in cat striate cortex.** *J Neurophysiol* 2007, **97**(2):1326-1341.
34. Schummers J, Cronin B, Wimmer K, Stimberg M, Martin R, Obermayer K, Koerding K, Sur M: **Dynamics of orientation tuning in cat v1 neurons depend on location within layers and orientation maps.** *Front Neurosci* 2007, **1**(1):145-159.
35. Schummers J, Mariño J, Sur M: **Synaptic integration by V1 neurons depends on location within the orientation map.** *Neuron* 2002, **36**(5):969-978.
36. Mariño J, Schummers J, Lyon DC, Schwabe L, Beck O, Wiesing P, Obermayer K, Sur M: **Invariant computations in local cortical networks with balanced excitation and inhibition.** *Nat Neurosci* 2005, **8**(2):194-201.
37. Nauhaus I, Benucci A, Carandini M, Ringach DL: **Neuronal selectivity and local map structure in visual cortex.** *Neuron* 2008, **57**(5):673-679.

Figures

Figure 1 - Protocol and average tuning curves for adaptation-induced plasticity of orientation tuning

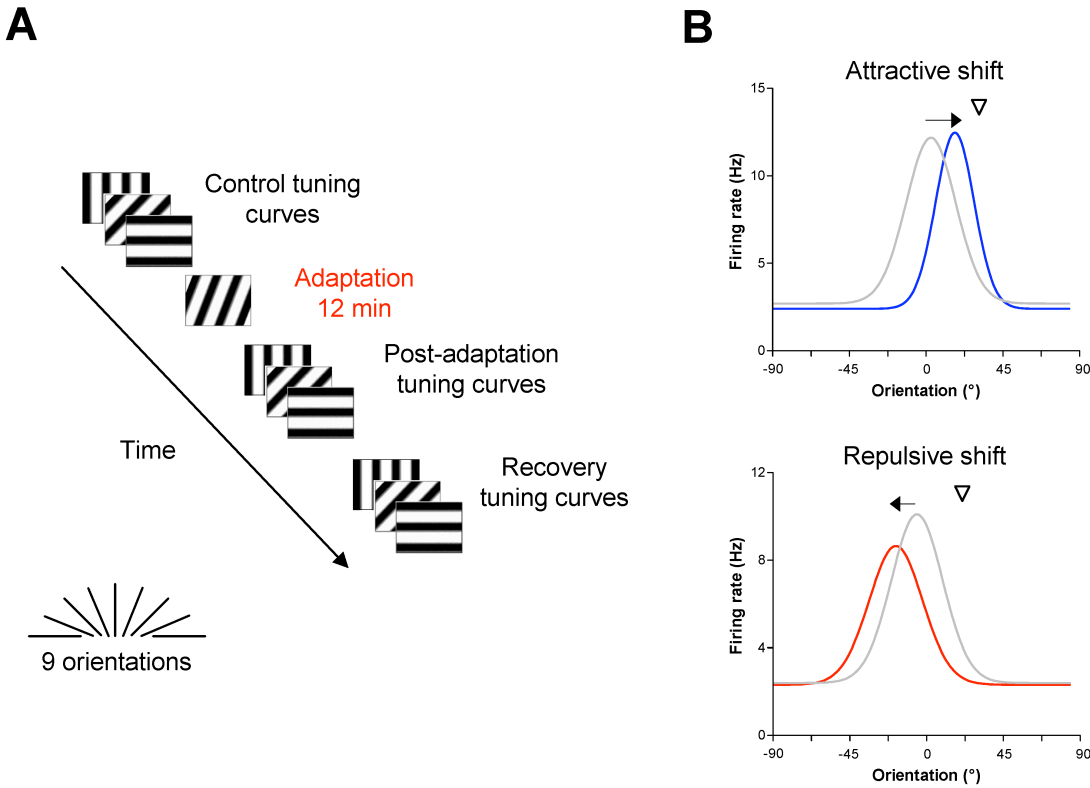


Figure 1 - Protocol and average tuning curves for adaptation-induced plasticity of orientation tuning

(A) Schematic representation of the adaptation protocol. Responses to a sine-wave drifting grating presented to multi-unit receptive fields were measured for 25 trials of 4.1 s. Nine oriented stimuli presented in random order were tested, covering 180° (22.5° interval). The manually determined preferred orientation was used as the middle value of the test orientation range. Orientation tuning curves were measured before and after adaptation (12 min) to a non-preferred stimulus 22.5° to 67.5° off the control preferred orientation. Following a recovery period of 60-90 min, orientation tuning curves were measured once again. (B) Average orientation-tuning curves for cells displaying attractive and repulsive shifts. All parameters (shift amplitude, response rate and bandwidth) were averaged from the population of the present investigation ($n = 105$). Color code - gray: control, blue: post-adaptation for attractive shifts, red: post-adaptation for repulsive shifts. Downward triangles indicate the adapting orientation. For attractive shifts, there is response facilitation at the adapted flank, which includes the adapting orientation, and response depression at the opposite flank. For repulsive shifts, there is solely response depression at the adapted flank.

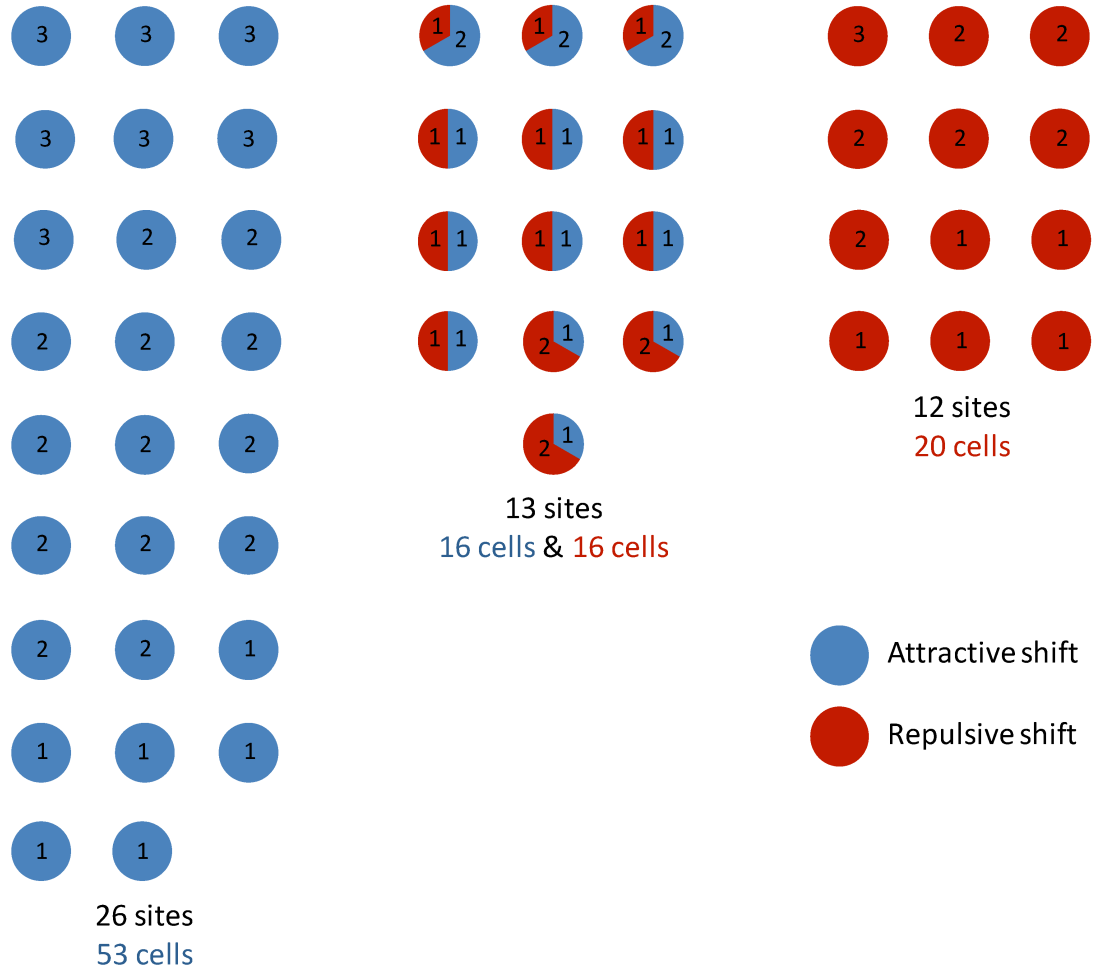


Figure 2 - Site-by-site adaptation-induced plasticity of orientation tuning

We recorded from a total of 51 sites ($n = 114$ cells). The number of cells for each site is indicated, and sites are grouped according to the shift direction of their cells. We distinguished 3 groups: clusters of cells displaying only attractive shifts (blue dots), only repulsive shifts (red dots) and clusters of cells displaying attractive and repulsive shifts simultaneously (mixed red-blue dots). Note that cells that did not shift preferred orientation ($n = 9$) are not depicted in this figure.

Figure 3 - Examples of attractive and repulsive orientation tuning shifts for cells recorded by the same microelectrode tip

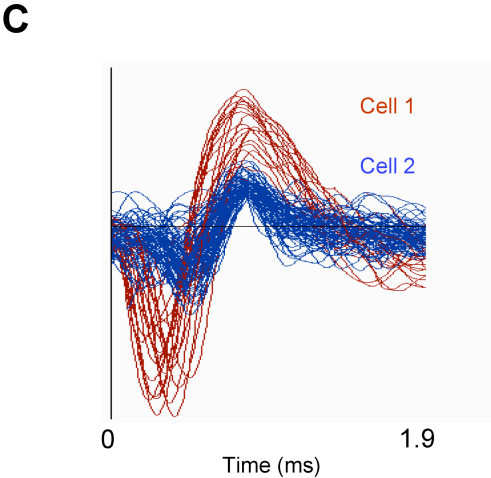
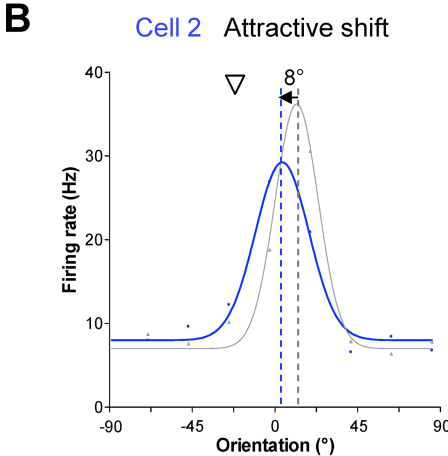
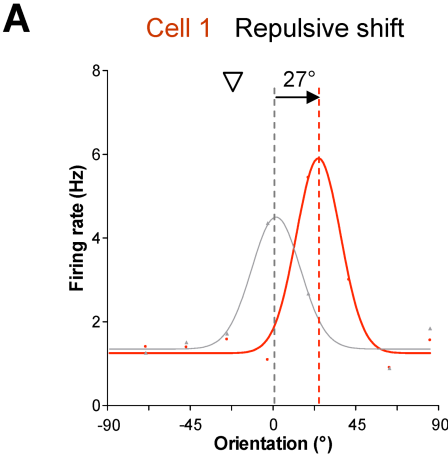


Figure 3 - Examples of attractive and repulsive orientation tuning shifts for cells recorded by the same microelectrode tip

(A) Cell displaying a 27° -repulsive shift following adaptation. Downward triangles indicate the adapting orientation. Color code - gray: control, blue: post-adaptation for attractive shifts, red: post-adaptation for repulsive shifts. The original data points are shown in addition to the curve fits. (B) Cell displaying an 8° -attractive shift following adaptation. Both neurons displayed significant orientation tuning shifts (paired *t*-test, $p < 0.01$). (C) Both cells presented in A-B were recorded by the same electrode tip and sorted out according to the shape of their action potentials.

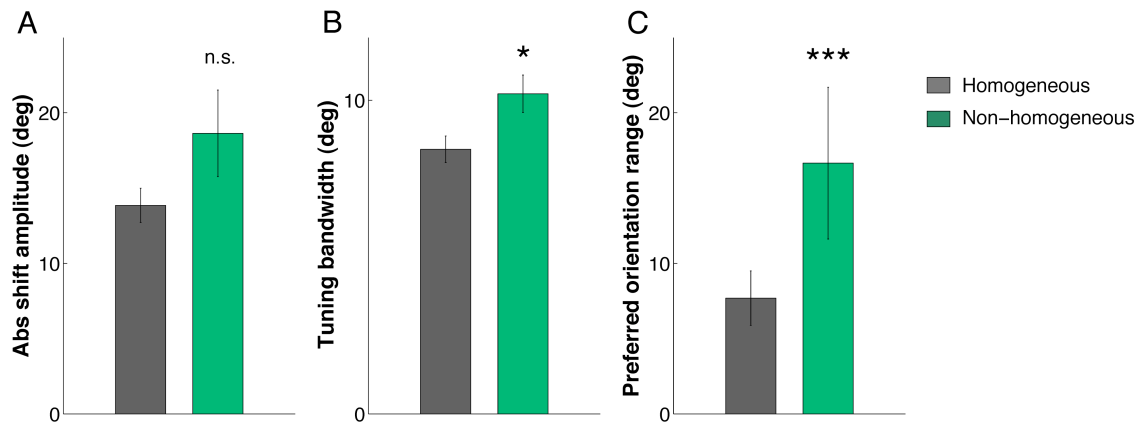


Figure 4 - Absolute shift amplitude, tuning bandwidth and diversity of orientation tuning for homogeneous vs. non-homogeneous sites

Homogeneous sites are cell clusters that display all-attractive or all-repulsive shifts of orientation tuning. Non-homogeneous sites consist of cell clusters that display attractive and repulsive shifts. Absolute shift amplitude (left) is not significantly different ($P = 0.4294$, Wilcoxon two-sided rank sum test) but the shift amplitude variance is significantly larger for non-homogeneous sites in comparison to homogeneous sites ($P = 0.002$, Levene's homoscedasticity test). Tuning bandwidth (center) and diversity of orientation tuning (right) are both significantly larger for non-homogeneous sites (Wilcoxon rank sum test, $P < 0.001$). Error-bars are ± 1 S.E.M.

Chapitre 4. ARTICLE INTITULÉ :

Synchrony between orientation-selective neurons is modulated during adaptation-induced plasticity in cat visual cortex

BMC Neurosci **9:60**

2008

Synchrony between orientation-selective neurons is modulated during adaptation-induced plasticity in cat visual cortex

Narcis Ghisovan*, Abdellatif Nemri*, Svetlana Shumikhina and Stephane Molotchnikoff[§]

Department of Biological Sciences
University of Montreal, QC, Canada

*These authors contributed equally to this work

[§]Corresponding author

4.1 Abstract

Background

Visual neurons respond essentially to luminance variations occurring within their receptive fields. In primary visual cortex, each neuron is a filter for stimulus features such as orientation, motion direction and velocity, with the appropriate combination of features eliciting maximal firing rate. Temporal correlation of spike trains was proposed as a potential code for linking the neuronal responses evoked by various features of a same object. In the present study, synchrony strength was measured between cells following an adaptation protocol (prolonged exposure to a non-preferred stimulus) which induce plasticity of neurons' orientation preference.

Results

Multi-unit activity from area 17 of anesthetized adult cats was recorded. Single cells were sorted out and (1) orientation tuning curves were measured before and following 12 min adaptation and 60 min after adaptation (2) pairwise synchrony was measured by an index that was normalized in relation to the cells' firing rate. We first observed that the prolonged presentation of a non-preferred stimulus produces attractive (58%) and repulsive (42%) shifts of cell's tuning curves. It follows that the adaptation-induced plasticity leads to changes in preferred orientation difference, i.e. increase or decrease in tuning properties between neurons. We report here that, after adaptation, the neuron pairs that shared closer tuning properties display a significant increase of synchronization. Recovery from adaptation was accompanied by a return to the initial synchrony level.

Conclusions

We conclude that synchrony reflects the similarity in neurons' response properties, and varies accordingly when these properties change.

4.2 Background

From the primary visual cortex (area 17; V1), neurons acquire sensitivity and selectivity for orientation, motion direction and other visual features as emergent properties [1-3]. In the cat, more than 90% of V1 neurons are well tuned to stimulus orientation [4]. Such orientation selectivity is generally considered a fairly “hard-wired” property acquired before or at the time of eye opening and maintained by patterned visual experience [5]. However, it was reported in the adult cat that V1 neurons could temporarily shift their preferred orientation following prolonged exposure (adaptation) to a non-preferred orientation [6-8] □ but see [9]. Plasticity in cat V1 was also reported for adaptation to spatial and temporal frequency [10-12] suggesting that it might be a general property at this level of sensory information processing. In mammalian cortex, tuning properties were also shown to change following adaptation to speed [13, 14] and motion direction in MT [9] and V4 [15]. In the present study, we took advantage of this phenomenon to examine how orientation tuning plasticity is related to time-correlated activity in V1 neuron pairs.

Relatively small receptive fields make cells respond to an object’s local features, and these individual responses require spatial binding across cortical and visual space as well as binding across types of features [16]. This issue is of particular importance for contour integration, a process that is thought to be mediated by neuronal synchrony [17] □ but see [18]. Theoretical studies suggest that the precise synchronization of action potentials represents a potential mechanism for binding [19-21]. Consistent with these theoretical considerations, a body of experimental studies showed that synchronous neural activity is correlated with stimulus properties like coherent motion and similarity [17, 22-27]. Furthermore, synchrony was reported to be strong between cells with similar feature selectivity [23, 28, 29], due in part to specific horizontal connections between cortical domains having similar tuning properties [30, 31].

The experiments we report here examine the issue of neural synchrony and its relationship to neurons’ tuning properties. To obtain a dynamic view of this relationship,

adaptation-induced plasticity was used as a means of producing transient changes of preferred orientation difference among V1 neuron pairs. Precise synchronization between neurons has been expected to dynamically reflect functional similarity of neuronal responses, that is, the closer the tuning properties become following adaptation, the stronger the synchrony. We first examined the result of our adaptation protocol. We then looked at how pairwise synchronization is modulated during adaptation-induced plasticity of orientation tuning.

4.3 Results

We carried out pairwise recordings of multi-unit activity in the anesthetized cat's area 17 (V1). An adaptation protocol consisting in the prolonged presentation of a non-preferred stimulus was applied in order to induce a transient plasticity of the neurons' orientation tuning properties. First, we measured the orientation tuning curve of 89 neurons before and following adaptation, and after a 60-minute period of recovery from adaptation. We then formed neuron pairs and measured the temporal correlation between their spike trains prior to and after adaptation-induced plasticity.

Adaptation-induced plasticity

Figure 1 illustrates the effect of the adaptation protocol on 2 neuron pairs. The orientation tuning curves of each cell (see Fig. 1A and B) are presented for the 3 experimental conditions: control (blue), adaptation (red), and after a period of sixty minutes for recovery (green). For each pair, one cell's preferred orientation in the control condition was used as a reference (centered at 0°). In the first example (Fig. 1A), the adapting stimulus orientation was set at $+22.5^\circ$ (arrow head). The first cell of the pair (Fig. 1A, upper curves) displayed an adaptation-induced plasticity of orientation tuning followed by a recovery of its initial properties. Indeed, this unit's response for the adapting orientation doubled, while its response for the initially preferred orientation (0°) decreased 4-fold. These changes resulted in an apparent slide of the whole tuning curve toward the adapting

orientation, an effect that will be referred to as *adaptation-induced shift*, or occasionally in a more concise manner, as *shift* (the latter being distinct from the shift-predictor). Shifts can be classified as attractive or repulsive. An attractive shift occurs when the peak of the tuning curve moves toward the adapting orientation, while a change in the opposite direction is defined as a repulsive shift. Thus the cell in Figure 1A (upper curves) underwent an attractive shift of 18.5° and had recovered its initial preferred orientation 60 minutes after the adaptation protocol was applied. On the other hand, the second cell of the pair (Fig. 1A, lower curves; recorded simultaneously) displayed only a small attractive shift of 4.5° , although the tuning curve peak showed a 30% amplitude decrease. In this example (Fig. 1A), the adaptation-induced shift increased the absolute difference between the optimal orientations of both cells from 0° in control condition to 14.0° after adaptation (see Fig. 1E). Figure 1B shows another example of tuning curves displacement. The adaptation protocol produced a weak shift of 1.7° on the first cell of the pair, but caused a 21.9° attractive shift for the second unit. After adaptation, cells shared virtually identical orientation preference ($\Delta = 1.2^\circ$; see Fig. 1F). Recovery of the initial orientation-selectivity properties was observed within sixty minutes. Tests lasted 3 hours on average, a time period during which activity can be lost in electrophysiological recordings for various reasons. It was important in the present study to ensure that the cells forming a pair were responsive and well discriminated during the entire test period. Thus, the stability of the single unit activity waveforms was verified by visual control of the waveforms (Fig. 1C and D). In addition, signal-to-noise ratios were calculated for each cell across conditions.

In order to determine the plasticity of orientation tuning in our cell population ($n = 89$ neurons), curve fits were generated for all cells. The sample size ($n = 78$) corresponds to the 89 cells that were recorded minus 11 neurons for which we could not obtain a satisfactory curve fit before and after adaptation. In our sample fits accounted for 90% of the variance in the data across conditions.

The majority of cells (72/78; 92%) displayed a shift in orientation preference. Among those cells, 88% (63/72) showed a significant shift. The scatter plot of Figure 2A

shows on a cell-by-cell basis the distribution of shifts as a function of the difference between the cell's initial preferred orientation and the adapter. Attractive shifts were observed more frequently than repulsive shifts (58% vs. 42%, respectively). The mean attractive shift was $17.3^\circ \pm 2.6^\circ$ while repulsive shifts averaged $13.5^\circ \pm 1.9^\circ$ (indicated by dashed black and grey lines). In this study, adaptation-induced shifts occurred more frequently for small absolute differences ($<45^\circ$) between the cell's preferred and adapting orientations, as previously observed [6]. Despite the fact that curve fitting method confers precise preferred orientation in a tuning curve, there is no significant difference in mean shift amplitudes when compared to values obtained from raw tuning curves (paired sample two-tailed t -test, $p > 0.1$). In our sample, neurons were strongly tuned for orientation as revealed by an orientation selectivity index close to 1 (see methods, $OSI = 0.80 \pm 0.02$). Adaptation had no effect on orientation tuning strength. The OSI was almost unchanged after shifts in preferred orientation (0.79 ± 0.02). In Figure 2B, we investigated the potential relationship between the signal-to-noise ratio (S/N) of the spike waveforms and the shift direction and magnitude. Indeed, the waveforms of cells displaying shifts could be noisier (potentially due to spike sorting errors) and thus lead to lower S/N ratios. Conversely, cells exhibiting more stable waveforms would show shifts with smaller amplitudes or even no changes in preferred orientation. Irrespective of the direction of shifts or their magnitude, the S/N ratios are randomly distributed (mean $S/N \pm SEM = 4.42 \pm 0.27$ for attractive shifts; 4.71 ± 0.37 for repulsive shifts). This distribution indicates that S/N ratios and shifts in orientation preference are unrelated in the present investigation ($r < 0.1$ regardless of the direction of the shift). The modulation of mean firing rates for the cell population that displayed a shift in preferred orientation is shown in Figure 2C ($n = 72$). Attractive and repulsive shifts were pooled together to evaluate the increase of response for the new preferred orientation. A significant decrease of responses is observed for the initial preferred orientation after adaptation (left histogram, paired sample two-tailed t -test, $p < 0.001$). Simultaneously, a significant increase of the response occurs for the newly acquired preferred orientation (middle histogram, paired sample two-tailed t -test, $p < 0.01$). However, modulation of responses after adaptation appears to be limited to stimuli around

the cells' optimal orientation since there is no significant change in far flank orientations (right histogram, paired sample two-tailed t -test, $p > 0.1$).

Synchrony modulation through adaptation

The schematic example of raw tuning curves in Figure 3A illustrates the data points that were used to construct the cross-correlation histograms (CCHs). We focused our analyses on two cases: when the cells of a pair responded to their respective initial preferred orientation (same or different), and when they responded to an adapting orientation that was common to both cells. It should be emphasized that cells may differ in their preferred orientation, but for each experiment, there was only one adapting orientation. CCHs were generated for each cell's preferred orientation and for the adapting orientation, derived from the raw tuning curves.

To examine the effect of adaptation on pairwise correlated activity, the synchronization index (SI; see Methods for definition) was measured before and following adaptation, and after a 60-minute period of recovery from adaptation. Because the experiments were aimed at measuring the modulation of synchrony in relation to the preferred orientation difference, neuron pairs were selected with respect to two criteria. A pair was kept for analysis if (i) it had a significant SI in at least one condition, and (ii) at least one cell of the pair displayed an adaptation-induced shift in orientation preference on the raw tuning curves. Consequently, from the 103 pairs (89 cells) that were recorded, we selected 52 pairs (60 cells) for further analyses. Among those 52 pairs, 30 comprised cells having different initial preferred orientations for which SIs were computed for each cell's preferred orientation (that is, 60 SI values). The remaining 22 pairs had identical orientation preference, yielding 22 SI values. Altogether, our population amounted to 82 values of SI for the initial preferred orientation, and 52 for the adapting orientation.

Figures 3B, C and D display examples of CCHs for 3 neuron pairs showing preferred orientation differences of 0° , 45° and 90° , respectively, prior to adaptation (precise orientation differences calculated from curves fits were 4.0° , 40.0° and 84.1° ,

respectively). Cells sharing identical orientation preference displayed a large zero lag peak (events in the central bin, see Materials and Methods) in the CCH, and the SI value reached 0.041 (Fig. 3B). In a second example, the preferred orientation difference between the two cells was approximately 45° (Fig. 3C). In that case, the CCH zero lag peak was smaller, and the SI value was 0.027. The CCH of a pair whose preferred orientation difference was large yielded a non-significant zero lag peak, and the SI value was 0.004 (Fig. 3D). In addition, we verified that preferred orientation differences obtained from curve fit approximations agreed with the direct measurements from raw tuning curves prior to and after adaptation. Overall, there is only a weak discrepancy in mean preferred orientation differences using one method or the other (differences less than 2° across conditions, paired sample two-tailed t -test, $p > 0.05$). Thus, orientation differences between raw tuning curves are purposely illustrated in the CCHs examples.

Figure 4 shows the relation between pairwise synchrony and the magnitude of the preferred orientation difference ($n = 52$ neuron pairs). The highest SI values were observed for pairs with identical preferred orientations. Pairs with increasingly different preferred orientation ($\geq 22.5^\circ$) had weaker SIs. A downward trend of the mean SIs was indeed observed as cells displayed greater preferred orientation difference. Curve fits were added for visualization purposes (notwithstanding the goodness-of-fit statistics, 4 data points are not sufficient to elaborate a suitable model). The adapting protocol produced changes in pairs' position along the x-axis. For instance, a pair could move from 22.5° to 0° after adaptation and then return to 22.5° (see Fig. 4B). Such dynamics are not visible in this figure. However, the curves had similar shapes across conditions, meaning that the relationship between synchrony and preferred orientation difference was preserved. Following the 12 min of adaptation a global increase of the SI magnitude was observed (dashed line). Pairwise synchrony returned to control level within 60 min.

To ascertain that the synchronization index we used does not vary with firing rates, we investigated the relationship between firing rate and synchrony strength, before and after adaptation (Fig. 5). At the population level the mean firing rate of neuron pairs

responding to their initial preferred orientations was $24.0 \text{ Hz} \pm 2.8$. In control conditions, SI values are unrelated to the discharges of cells at preferred orientations (black dots, $r \ll 0.01$). Following adaptation, there is a weak positive relationship between firing rate and synchrony (grey dots, $r = 0.19$). However, there was no significant difference between the two regressions (Comparison test of two coefficients of correlation, $Z_D = 1.19$; $p > 0.1$). Overall, firing rates did not affect the SI in a significant way, as expected from previous studies [32-34] □ but see [35].

Figure 6 shows the modulation of the pairwise synchrony magnitude for the initial preferred orientation and the adapting orientation across conditions. Correlated activity evoked by the initial preferred orientation stimuli significantly increases (paired sample two-tailed t -test, $p < 0.001$) following adaptation (Fig. 6A). This increase of synchrony was reversible, as after a 60-minute period, the synchronization strength went back to control level. On the other hand, no significant modulation (paired sample two-tailed t -test, $p > 0.1$) of synchrony occurred for the adapting orientation across conditions (Fig. 6B).

Preferred orientation difference and synchrony

The data presented in Figure 6 was further analyzed to investigate the relation between pairwise synchrony and the adaptation-induced changes of preferred orientation difference in cell pairs derived from the curves fit approximations (Fig. 7). Using curve fits in this analysis gave us the opportunity to evaluate the effect of the adaptation on tuning properties as a continuous function of synchrony strength, rather than arbitrary classification (i.e. orientation difference of 22.5° or 45°). Nevertheless, it must be emphasized that synchrony values were calculated from raw tuning curves for which exact spike numbers are known. The adaptation protocol had 2 effects on the preferred orientation difference ($\Delta\theta$) between neurons. In most cases, the preferred orientation difference increased ($\Delta\theta_2 > \Delta\theta_1$; 34/52, 65%), one cell shifting away from the other one as illustrated in Figure 1B and F. On the other hand, the preferred orientation difference

decreased in a significant proportion of cases as well ($\Delta\theta_2 < \Delta\theta_1$; 18/52, 35%), as illustrated in Figure 1A and E.

Figure 7 shows how pairwise synchrony was modulated depending on whether preferred orientation difference increased or decreased following adaptation. Remarkably, the pairs of cells whose preferred orientation difference decreased ($n = 34$ SI values) representing roughly 1/3 of the pairs, contributed in a major way (Fig. 7A). Indeed, only these pairs presented a significant increase of synchronization in the adaptation condition. The mean preferred orientation difference decreases from $28.1^\circ \pm 3.0^\circ$ to $9.5^\circ \pm 1.6^\circ$ while mean SI value doubled (paired sample two-tailed t -test, $p < 0.001$). As expected, there is also a negative relationship between the preferred orientation differences and the synchrony strength, prior to and after adaptation (black dots, $r = 0.30$ and grey dots, $r = 0.40$, respectively). In parallel, pairs displaying significant increase in preferred orientation difference showed no significant changes in synchrony strength ($n = 48$ SI values, paired sample two-tailed t -test, $p > 0.1$). After 60 minutes, the synchronized activity did not return to control level for some of the cell pairs sharing closer preferred orientation, the mean SI value thus remain above the one in control condition (paired sample two-tailed t -test, $p < 0.1$). This observation might suggest a close relationship between synchrony level and preferred orientation difference in neuron pairs. Hence, we adopted a comparative approach that allowed us to test this hypothesis. Figure 8 displays the behavior of the neuron pairs whose preferred orientation difference decreased (Fig. 7A). Those pairs were classified according to whether recovery of initial preferred orientation difference occurred within 60 minutes. In this sub-population, 53% of the pairs (18/34 SI values) recovered their initial preferred orientation difference. We expected 2 levels of synchrony, low (before plasticity) and high (after plasticity).

The low level of synchronization would be associated to the initial preferred orientation difference, and the higher one would be associated to the newly acquired, smaller preferred orientation difference. In the absence of recovery, the high level of pairwise synchrony that was observed after adaptation was expected to persist. In Figure 8,

this would correspond to a first group (white bars) with both controls (recovery and no recovery) and the 60 min when recovery occurred, and a second group (black bars) with both adaptations (recovery and no recovery) and the 60 min after adaptation when recovery failed to occur. To verify our hypotheses, we tested with a nested ANOVA (1) the difference of the means between the 2 groups ($F = 14.90$, $p < 0.001$), and (2) the difference of the means within each group ($F = 0.37$, $p = 0.69$). Our results show that when the pairs displayed a full recovery, the mean SI showed a strong and significant increase after adaptation, and returned to control level. On the other hand, when pairs failed to recover their initial preferred orientation difference, their synchrony increased after adaptation as well but remained high 60 minutes afterwards. We conclude that there is a strong relationship between synchrony level and preferred orientation difference in neuron pairs, and that such a relationship is reflected by the effect of adaptation on both measures.

4.4 Discussion

In the present study, we investigated how the synchronization strength among cortical cell pairs is modified by an adaptation protocol aimed at changing the pairwise preferred orientation difference. In a majority of cells, prolonged presentation of a non-preferred stimulus induced attractive shifts. We also find that synchronization can be dynamically modulated by adaptation-induced plasticity of tuning properties. Indeed, our results show that synchronization between cells becomes stronger when pairwise preferred orientation difference diminishes. In contrast, synchrony is not modulated by adaptation in the cases where the difference between preferred orientations increases.

Plasticity of orientation tuning

In our sample, most cells displayed a shift in orientation preference following adaptation. Among those cells, attractive shifts were observed more frequently than repulsive shifts (58% vs. 42%, respectively). This proportion is rather different from the ones reported in previous studies in V1. Whereas two groups described mainly repulsive

shifts [6, 8, 36, 37], Kohn and Movshon [9] failed to induce shifts of preferred orientation in V1, while the same protocol applied in MT induced attractive shifts. These differences in the adaptation outcome, attractive *vs.* repulsive shifts, are rather intriguing, although an explanation can be found in the various adaptation protocols. First, if we consider the adaptation time, 40 seconds are apparently not sufficient to induce orientation preference shifts in V1 [9], while 2-min adaptation induced mostly repulsive shifts [6], and 12-min adaptation caused a majority of attractive shifts in the present study. Dragoi *et al.* [6] also studied the time course of adaptation and recovery. In their experiments, 3 out of 7 cells in a representative example (see their Fig. 3B and C) showed repulsive shifts that were followed during recovery by attractive shifts. These reported ‘rebound’ attractive shifts had about the same amplitude as the initial repulsive shifts. The time course of these ‘rebound’ shifts is consistent with the time course of adaptation in our experiments. Thus, an explanation that takes all results into account is that the first effect of adaptation in V1 consists in short-term repulsive shifts and that attractive shifts build up in time. Indeed, recent results showed that adaptation duration from three to twelve minutes reverses the shifts of neurons from repulsive to attractive [38]. Given its duration (adaptation and recovery), our protocol is probably more susceptible to detect attractive shifts in orientation preference. Two other factors may contribute to explain the differences in our results in relation to previous studies in V1: (1) the use by most groups of a “topping-up” protocol, in which the adapting stimulus is presented as a reminder before each test stimulus, (2) a possible effect of cortical location and layer [36]. Finally, adaptation to motion direction was shown to induce attractive shifts in area MT. A simple populational model suggests that attractive shifts in MT neurons are consistent with the repulsive shifts in perceived direction observed in psychophysical experiments [9]. Since V1 provides substantial input to MT [39], one interesting question would be to know how tuning shifts in V1 potentially affect or cause shifts in area MT. Overall, our results corroborate the new view of adaptation as an active process including both response depression and enhancement.

Convergence of orientation tuning properties enhances synchrony

We observed a general increase of pairwise synchrony after adaptation, independently of the preferred orientation difference (Fig. 4A). This effect of adaptation may be related to orientation discrimination. Indeed, cooperation (*i.e.* the advantage gained from the synchronous activity) between V1 neurons is considered as a supplementary channel of information that is crucial for fine discrimination of orientation [40, 41].

Adaptation-induced plasticity gave us the opportunity to examine the modulation of cells pairwise synchronization for various preferred orientation differences, by allowing experimental manipulation of such differences. Adaptation (prolonged exposure to a stimulus) can considerably reorganize the boundaries of cortical orientation maps as demonstrated by optical imaging. In adult cats, it was shown that during adaptation-induced plasticity, orientation preference maps undergo transient changes in the millimeter-order [6]. In the distance range we used, it is likely that cells shifting their preferred orientations toward the adapting orientation also experienced a reorganization of the iso-orientation domains to which they belong. In the case of a cell pair with both cells having the same preferred orientation after adaptation, the two cells might be transiently part of the same iso-orientation domain. Interestingly, our data indicate that time-correlated activity of neurons forced to respond preferentially to the same orientation strongly increases. To a certain extent, that is comparable to the synchronization displayed by neurons belonging to columns with like-orientation preference. Indeed, following adaptation, the synchrony between cells initially belonging to different orientation columns in the control condition seems to emulate the high inter-columnar correlated activity observed between cells with similar tuning properties [23, 28, 29]. In general, we observed recovery of pairwise synchronization within sixty minutes, as well as recovery of the pre-adaptation tuning properties. However, after a sixty-minute period, some cells were still responding preferentially to the adapting orientation, and were probably still in the same iso-orientation domain, their synchronization thus remaining high. Our results therefore indicate that adaptation-induced plasticity is a reversible process, with variable recovery dynamics from cell to cell.

Potential mechanisms

The mechanisms underlying orientation selectivity in the primary visual cortex are still debated [42-44]. The earlier models (feedforward) suggested that the selectivity of cortical cells originates primarily from the convergence of lateral geniculate nucleus (LGN) afferences [45, 46]. More recent models (recurrent) suggest that the LGN input is broadly tuned and that a sharpening due to lateral inhibitory connections takes place in V1 [47-49]. Although the recurrent models seem to provide the best description of V1 data, both feedforward and recurrent models explain some of V1 neurons properties [44]. Excitatory feedback from higher visual areas like area 21a may also play a role. Chemical activation or inactivation of area 21a was indeed reported to cause major plasticity of area 17 neurons' orientation preference [50]. In adult cortices, plasticity and cortical remodeling mostly originate from higher stages outside of layer IV, the LGN recipient layer [51-54]. Possible loci for plasticity would be layers II and III that involve vertical connections from layer IV, recurrent inputs from other pyramidal cells and/or intrinsic horizontal connections [52]. It was demonstrated that in visual and barrel cortices, long-term potentiation (LTP) of neurons in layers II/III persist beyond puberty [54, 55]. Interestingly, in this investigation recordings were performed essentially in supragranular layers ($< 1000 \mu\text{m}$ deep; mean $580 \mu\text{m} \pm 70 \mu\text{m}$). Adaptation-induced modifications of orientation tuning in mature cortex could thus implicate thalamo-cortical as well as local and long-range cortico-cortical networks connecting neighbouring orientation columns.

Moreover, intracellular studies indicate that, depending on the recorded cell, orientation tuning properties stem from a variety of combinations of excitatory and inhibitory inputs [42, 56, 57]. The latter could be related to a study by Dragoi et al. [36] where adaptation-induced plasticity of orientation tuning was shown to be loci-dependant: the closer a cell is to a 'pinwheel center' (convergence point of several iso-orientation domains), the more it is susceptible to plasticity [58].

It is likely, although not certain, that the mechanisms involved in adaptation-induced plasticity of orientation preference are the same as the mechanisms causing the pairwise synchrony modulation. Usrey and Reid [59] distinguish 3 categories of cortical synchronous activity: (i) synchrony from anatomical divergence, (ii) stimulus-dependent synchrony, and (iii) emergent synchrony (oscillations). The first category of synchrony is caused by a single source that projects a strong input (feedforward or feedback) onto multiple targets. The constant application of a non-preferred orientation could reinforce thalamo-cortical synapses, and thus synchrony from thalamo-cortical anatomical divergence. However, these connections are weak and need to be synchronized to efficiently drive cortical neurons [60]. Experimental recordings of thalamo-cortical neurons demonstrate the presence of spike patterns suggesting that synchronous spike volleys occur at the population level [61]. If synchronous activity extends across many thalamo-cortical neurons, time-correlated output spikes appear between spiny stellate cells in layer IV [61]. Synchrony in the LGN can also occur via cortico-thalamic projections [62] that may relay the 30-60 Hz rhythm (emergent synchrony) generated by intracortical mechanisms [63]. Even then, thalamo-cortical synapses, which represent $\approx 10\%$ of a cortical cell's total inputs, are unlikely to generate the large changes in orientation preference that were reported in the present investigation. Stimulus-dependent synchrony is what was measured, although some of its components (stimulus coordination) were suppressed in the shift-corrected cross-correlation histograms [64]. Indeed, the shuffling and subtraction procedure (shift-correction) allow the measurement of synchrony of neuronal origin. It was suggested that correlation of V1 single neuron's responses arises for the most part from an orientation-tuned input that causes sharp synchronization [65]. In this investigation, shifts in orientation selectivity and synchrony modulation appear to be related particularly when cells were compelled to share identical orientation properties (see Fig. 7). An intuitive explanation for these findings would imply that adaptation-induced plasticity affects the ascending inputs from layer IV and the horizontal connections which link clusters of neurons displaying identical preferred orientations. Early in life, synapses are extremely plastic and the development of horizontal connections may depend on time-correlated

activity triggered by visual experience. In the adult primary visual cortex, synchronous activation selectively stabilizes neuronal connections within and among iso-oriented columns that fine-tune modularity [23, 28, 29]. Following a prolonged adaptation, pyramidal neurons that displayed closer tuning properties are more coactivated most probably through recurrent reinforcement of their local horizontal excitatory synapses. This supplementary coactivation would enhance the synchrony between clusters of cells as long as they exhibited closer orientation tunings (see Fig. 8). Considering that synchrony and both orientation selectivity and plasticity are thought to occur from intracortical interactions, mechanism involving specific horizontal connections in supragranular layers seems the more suited to explain the simultaneous changes in orientation preference and pairwise zero-lag synchronization.

4.5 Conclusions

We found that in cat V1 orientation-selective neurons, the prolonged (>10 min) presentation of a non-preferred stimulus induces mainly response facilitation for the non-preferred stimulus and depression for the preferred one. This predominance of attractive shifts contrasts with previous similar studies. We propose that the adaptation duration is the major explaining factor: short-term adaptation causes repulsive shifts in V1, but if adaptation is maintained longer, the repulsive shifts are reversed to attractive shifts.

We have also shown that synchrony reflects similarity of tuning properties, specifically orientation preference, and is modulated accordingly when these properties change following adaptation. This novel result suggests a role for neural synchronization in dynamically linking cortical regions with similar functional properties in the presence of their optimal stimulus. Stimulus-dependent synchronization was shown to provide a positive information contribution [66] and might represent a crucial mechanism for efficiently conveying the relevant information to latter stages of visual processing [67, 68].

4.6 Methods

Animals

Fifteen adult cats (2.5-3.5 kg) were prepared for electrophysiological recordings from area 17 (superficial layers) as described in a previous report [69]. Experimental procedures followed the regulations of the Canadian Council on Animal Care as well as the US National Institutes of Health guidelines for the care and use of animals in research, and were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Montreal.

Preparation, anesthesia and surgical procedures

Animals sedated with acepromazine maleate (Atravet, Wyeth-Ayerst, Guelph, ON, Canada; $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, intramuscular) and atropine sulfate (ATRO-SA, Rafter, Calgary, AB, Canada; $0.04 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, intramuscular) were anesthetized with ketamine hydrochloride (Rogarsetic, Pfizer, Kirkland, QC, Canada; $25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, intramuscular). Lidocaine hydrochloride (Xylocaine, AstraZeneca, Mississauga, ON, Canada; 2%) was injected subcutaneously as a local anesthetic during surgery. A tracheotomy was performed for artificial ventilation, and one forelimb vein was cannulated. Animals were then placed in a stereotaxic apparatus. Xylocaine gel (Astra Pharma, Mississauga, ON, Canada; 5%) was applied on the pressure points. For the remaining preparations and recording, paralysis was induced with 40 mg and maintained with $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ gallamine triethiodide (Flaxedil, Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA; intravenous) administered in 5% dextrose lactated Ringer's nutritive solution. General anesthesia was maintained by artificial ventilation with a mixture of $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ (70:30) supplemented with 0.5% isoflurane (AErrane, Baxter, Toronto, ON, Canada) for the duration of the experiment. Electroencephalogram, electrocardiogram and expired CO_2 were monitored continuously to ensure an adequate level of anesthesia. The end-tidal CO_2 partial pressure was kept constant between 25-30 mmHg. A heated pad was used to maintain a body temperature of 37.5°C . Tribissen

(Schering-Plough, Pointe-Claire, QC, Canada; 30 mg·kg⁻¹ per day, subcutaneous) and Duplocillin (Intervet, Withby, ON, Canada; 0.1 mL·kg⁻¹, intramuscular) were administered to the animals to prevent bacterial infection. The pupils were dilated with atropine sulfate (Isopto-Atropine, Alcon, Mississauga, ON, Canada; 1%) and the nictitating membranes were retracted with phenylephrine hydrochloride (Mydrin, Alcon, Mississauga, ON, Canada; 2.5%). Plano contact lenses with artificial pupils (5 mm diameter) were placed on the cat's eyes to prevent the cornea from drying.

A craniotomy (6 x 6 mm) was performed over the primary visual cortex (including parts of both A17 and A18, Horsley-Clarke coordinates P0-P6; L0-L6). The underlying dura was removed, and once the electrodes were positioned in area 17, the hole was covered with warm agar (3-4% in saline). Melted wax was poured over the agar to provide stability and to prevent it from drying.

Recording

Multi-unit activity in the visual cortex was recorded by two sets of tungsten microelectrodes (Frederick Haer & Co, Bowdoinham, ME, USA; 10 MΩ at 1 kHz). Each set, consisting of a 4-microelectrode linear array (inter-electrode spacing of 400 μm) enclosed in stainless steel tubing, was controlled by a separate micromanipulator. The signal from the microelectrodes was amplified, band-pass filtered (300 Hz - 3 kHz), digitized and recorded with a 0.05 ms temporal resolution (DataWave Technologies, Longmont, CO, USA). Action potentials were sorted out using window discriminator for further off-line analyses. Multi-unit recordings from one electrode usually included 2 (up to 3) well-isolated single units. The spike sorting method was based on cluster classification in reduced space (Autocut 3.0, DataWave Technologies). Z-scores were computed to quantify the difference between clusters. The stability of each cell's activity across conditions was verified qualitatively by visual control of the clusters disposition and of the waveforms shape (see Fig. 1C and D). The signal-to-noise (S/N) ratio was measured as the

mean of the waveforms amplitude divided by the noise in the last bin of the temporal window (range: 1.9 to 3.4 ms).

Visual stimulation

Stimulation was monocular (dominant eye). After clearly detectable activity was obtained for 2 microelectrodes on one of the arrays, the multi-unit receptive fields (RF) were mapped as the minimum response fields [70] by using a hand-held ophthalmoscope. Eye-screen distance was 57 cm. RF edges were determined by moving a light bar from the periphery toward the center until a response was elicited. These preliminary tests revealed qualitative properties such as dimensions, velocity preference, orientation and directional selectivity. To ensure that both electrodes did not record spikes generated by the same cells, only microelectrodes from the same array were used for the analysis, because precise inter-electrode distances could not be guaranteed between the two electrode arrays. In our study, the interelectrode distance (400 to 1200 μm) was within the range of receptive fields overlapping for area 17 in cats (5mm^2) [71]. Accordingly the majority of recorded neurons had overlapping receptive fields. Visual stimuli were generated with a VSG 2/5 graphic board (Cambridge Research Systems, Rochester, England) and displayed on a 21-in. monitor (Sony GDM-F520 Trinitron, Tokyo, Japan) placed 57 cm from the cat's eyes, with 1024 x 768 pixels, running at 100-Hz frame refresh. Stimuli were sine-wave drifting gratings covering both RFs [72, 73]. Contrast was set at 80%. Mean luminance was $40 \text{ Cd}\cdot\text{m}^{-2}$. Optimal spatial and temporal frequencies were set within the 0.2-0.4 cycles $\cdot\text{deg}^{-1}$ and 1.0-2.0 Hz range respectively, where V1 neurons are known to respond well to sine-wave drifting gratings [74]. In the first step, orientation tuning curves (16 equidistant points covering 360° , i.e. by steps of 22.5°) were determined using a single grating covering both RFs. Nine orientations covering 180° and centered on the preferred orientation (and direction) of one site were then used for the rest of the experiment. Each orientation was presented in blocks of 25 trials, with each trial lasting 4.1 s and a random inter-trial interval (1.0-3.0 s). Thus, recording sessions lasted for 25-30 min ($25 \text{ trials} \cdot (4.1 \text{ s} + 2 \text{ s})$) for each of 9 oriented-stimulus). Orientations were presented in random order. Peri-stimulus time

histograms were recorded simultaneously for both sites. It should be noted that these tuning curves were obtained for moving stimuli, so it is strictly speaking incorrect to describe them as orientation tuning curves. Indeed, orientation is by definition cyclic over the interval 0° - 180° , while direction is cyclic over the interval 0° - 360° [75]. In other words, for any given orientation, there are 2 possible perpendicular directions for a moving stimulus. Considering that most cells in the cat visual cortex show some degree of direction selectivity [1, 76], a proper description of their responses would rather be a directional tuning curve. However, this distinction will be ignored, as it has been in almost all other studies of orientation tuning in V1 [75].

Following the tuning properties characterization, an adapting stimulus was presented continuously for 12 minutes. The stimulus was a drifting grating whose orientation was generally set 22.5 to 45.0° off the preferred orientations of both sites (see arrows in Fig. 1A and B). No tests were conducted during this adaptation period. Immediately after adaptation, the orientation tuning curves of both sites were determined once again. In order to exclude effects which may arise from different randomization sequences during the post-adaptation recordings, responses to the adapting stimulus were always measured first followed by 3-4 semi-random orientations around control preferred stimuli. Hence, the most critical tested orientations were measured within 10-15 min following adaptation. Other orientations were further tested in random order. This procedure was adopted for all cells in order to insure robust effect of the long-term adaptation on near flanks of cells' preferred orientation. In addition, it should be mentioned that responses at far flank orientations (baseline) remained constant during recordings (see Fig. 2C). A last recording was performed 60 minutes post-adaptation to assess the stability of the tuning properties, i.e. the recovery time course. A recording session lasted 3 hours on average.

Preliminary tests with various adaptation and recovery times were conducted (data not shown). In our experimental conditions, an adaptation period of 12 minutes appeared sufficient to induce a shift in orientation selectivity. Longer time intervals were

tested for recovery. A 60-minute period seemed a good compromise since the neurons' activity could be lost over the course of the experiment for longer durations. Within this time window, recovery of the initial properties was observed for about one half of the sites. No significant difference was observed in the recovery course whether the animals were left unstimulated or stimulated with randomly-oriented drifting gratings.

Data analysis

Once single cells were sorted out off-line from multi-unit spike trains accumulated during data acquisition, the cells from both electrodes were paired, and cross-correlation histograms (CCHs) were constructed (1-ms binwidth). To examine synchronization of neural origin, stimulus-induced coordination (i.e. time-locked responses) and rate covariation had to be removed. To that effect, shift-predictors were computed by correlating spike recordings shuffled by two stimulus presentations, and these were subtracted from the raw CCHs [64]. All subsequent analyses were performed on the shift-corrected CCHs. Repeated shuffling allowed us to calculate the 99.9% confidence limits, which correspond to 3.3 standard deviations in a normalized distribution. Only peaks exceeding the confidence limits were considered statistically significant [77]. Synchronization strength was computed as a correlation coefficient [78-80]. This correlation coefficient, or synchronization index (SI), reflects the strength of time-correlated activity in a neural CCH as a function of the number of simultaneous events normalized in relation to the firing rate of each neuron. As a consequence, the synchronization strength is considered independent of the response levels, i.e. the mean firing rates. The synchronization index is defined as

$$SI = \frac{[CE]}{\left[\left(N_1 - (N_1)^2 / T \right) \cdot \left(N_2 - (N_2)^2 / T \right) \right]^{1/2}}, \quad (1)$$

where CE is the number of coincidental events in the central bin of the shift-corrected CCH, and N_1 and N_2 are the total number of discharges recorded simultaneously from two neurons during time T (4,096 ms x number of trials) [79]. The bin size (1 ms) allows the

measurement of the time-correlated activity within a 1-ms time window (zero-lag synchronization).

Orientation tuning curves were analyzed in two ways. First, for the precise measurement of adaptation-induced shifts in orientation preference (Fig. 2), curve fits were generated using the von Mises function:

$$M(\theta) = A e^{b(\cos(\theta-c))} + d, \quad (2)$$

where A is the value of the function at the preferred orientation, c , and b is a width parameter. An additional parameter, d , represents the spontaneous firing rate of the cell [9, 75]. A fit was considered satisfactory if it accounted for at least 80% of the variance in the data. To ensure that our cells were properly tuned for orientation, we used an orientation selectivity index (OSI). It was measured using the fitted tuning curves, by dividing the firing rate at the baseline (orthogonal orientations) by the firing rate for the preferred orientation, and subtracting the result from one [81, 82]. The closer the OSI is to 1, the stronger the orientation selectivity. To test the significance of tuning shifts curve fits using von Mises function were generated on cells responses for every presentation ($n = 25$, see details above). Then, we compared between trial by trial the preferred orientation obtained prior to and after adaptation. A t -test revealed the significance level [6]. Cells showing shifts in preferred orientation larger than 5° were statistically significant (paired sample two-tailed t -test, $p < 0.01$). The curve fitting method is the appropriate way of estimating the preferred orientation in a tuning curve and thus shifts in orientation selectivity [75]. However, notwithstanding the gain in precision in comparison to raw tuning curves, the resulting optimal orientation would be located between the actual data points, a location for which there are no spike trains recorded. Although interpolation is an option, there is to our knowledge no indication of its physiological pertinence. Consequently, raw spike counts were used for all analyses involving synchrony calculations.

4.7 Authors' contributions

NG and AN carried out all experiments, performed analysis and wrote the manuscript. SS participated significantly in all phases of the investigation. SM designed the study and contributed to the manuscript redaction. All authors read and approved the final manuscript.

4.8 Acknowledgements

This research was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). We thank Michael Brosch, Igor Timofeev, Maxim Volgushev, Adnane Nemri and Steve Itaya for their useful comments on the manuscript, and Guillaume Blanchet for help with data analysis.

Corresponding author: Stéphane Molotchnikoff

4.9 References

1. Hubel DH, Wiesel TN: **Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex.** *J Physiol* 1959, **148**:574-591.
2. Hubel DH, Wiesel TN: **Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex.** *J Physiol* 1968, **195**(1):215-243.
3. Martinez LM, Wang Q, Reid RC, Pillai C, Alonso JM, Sommer FT, Hirsch JA: **Receptive field structure varies with layer in the primary visual cortex.** *Nat Neurosci* 2005, **8**(3):372-379.
4. Bishop PO, Henry GH: **Striate neurons: receptive field concepts.** *Invest Ophthalmol* 1972, **11**(5):346-354.
5. Crair MC, Gillespie DC, Stryker MP: **The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex.** *Science* 1998, **279**(5350):566-570.

6. Dragoi V, Sharma J, Sur M: **Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in adult visual cortex.** *Neuron* 2000, **28**(1):287-298.
7. Müller JR, Metha AB, Krauskopf J, Lennie P: **Rapid adaptation in visual cortex to the structure of images.** *Science* 1999, **285**(5432):1405-1408.
8. Yao H, Dan Y: **Stimulus timing-dependent plasticity in cortical processing of orientation.** *Neuron* 2001, **32**(2):315-323.
9. Kohn A, Movshon JA: **Adaptation changes the direction tuning of macaque MT neurons.** *Nat Neurosci* 2004, **7**(7):764-772.
10. Saul AB, Cynader MS: **Adaptation in single units in visual cortex: the tuning of aftereffects in the temporal domain.** *Vis Neurosci* 1989, **2**(6):609-620.
11. Movshon JA, Lennie P: **Pattern-selective adaptation in visual cortical neurones.** *Nature* 1979, **278**(5707):850-852.
12. Saul AB, Cynader MS: **Adaptation in single units in visual cortex: the tuning of aftereffects in the spatial domain.** *Vis Neurosci* 1989, **2**(6):593-607.
13. Krekelberg B, van Wezel RJ, Albright TD: **Adaptation in macaque MT reduces perceived speed and improves speed discrimination.** *J Neurophysiol* 2006, **95**(1):255-270.
14. Hietanen MA, Crowder NA, Price NS, Ibbotson MR: **Influence of adapting speed on speed and contrast coding in the primary visual cortex of the cat.** *The Journal of physiology* 2007, **584**(Pt 2):451-462.
15. Tolias AS, Keliris GA, Smirnakis SM, Logothetis NK: **Neurons in macaque area V4 acquire directional tuning after adaptation to motion stimuli.** *Nat Neurosci* 2005, **8**(5):591-593.
16. Roskies AL: **The binding problem.** *Neuron* 1999, **24**(1):7-9, 111-125.
17. Samonds JM, Zhou Z, Bernard MR, Bonds AB: **Synchronous activity in cat visual cortex encodes collinear and cocircular contours.** *J Neurophysiol* 2006, **95**(4):2602-2616.

18. Roelfsema PR, Lamme VA, Spekreijse H: **Synchrony and covariation of firing rates in the primary visual cortex during contour grouping.** *Nat Neurosci* 2004, **7**(9):982-991.
19. Eckhorn R, Reitboeck HJ, Arndt M, Dicke P: **Feature linking via synchronization among distributed assemblies: Simulations of results from cat visual cortex.** *Neural Comput* 1990, **2**:293-307.
20. von der Malsburg C: *The correlation theory of brain function.* Internal Report 81-2, Dept. of Neurobiology, Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany. Reprinted in: Domany E, van Hemmen JL, Schulten K (eds) *Models of neural networks II* (1994). Springer, Berlin; 1981.
21. Milner PM: **A model for visual shape recognition.** *Psychol Rev* 1974, **81**(6):521-535.
22. Gray CM, Viana Di Prisco G: **Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat.** *J Neurosci* 1997, **17**(9):3239-3253.
23. Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ: **Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat.** *Biol Cybern* 1988, **60**(2):121-130.
24. Engel AK, Kreiter AK, König P, Singer W: **Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, **88**(14):6048-6052.
25. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W: **Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties.** *Nature* 1989, **338**(6213):334-337.
26. Kreiter AK, Singer W: **Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey.** *J Neurosci* 1996, **16**(7):2381-2396.

27. Livingstone MS: **Oscillatory firing and interneuronal correlations in squirrel monkey striate cortex.** *J Neurophysiol* 1996, **75**(6):2467-2485.
28. Brosch M, Bauer R, Eckhorn R: **Synchronous high-frequency oscillations in cat area 18.** *Eur J Neurosci* 1995, **7**(1):86-95.
29. Ts'o DY, Gilbert CD, Wiesel TN: **Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis.** *J Neurosci* 1986, **6**(4):1160-1170.
30. Gilbert CD, Wiesel TN: **Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex.** *J Neurosci* 1989, **9**(7):2432-2442.
31. Malach R, Amir Y, Harel M, Grinvald A: **Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, **90**(22):10469-10473.
32. Bretzner F, Aitoubah J, Shumikhina S, Tan YF, Molotchnikoff S: **Modulation of the synchronization between cells in visual cortex by contextual targets.** *Eur J Neurosci* 2001, **14**(9):1539-1554.
33. Heinzle J, Konig P, Salazar R: **Modulation of the synchrony without change in firing rates.** *Cognitive Neurodynamics* 2007, **1**(3):225-235.
34. Duret F, Shumikhina S, Molotchnikoff S: **Neuron participation in a synchrony-encoding assembly.** *BMC neuroscience* 2006, **7**:72.
35. de la Rocha J, Doiron B, Shea-Brown E, Josic K, Reyes A: **Correlation between neural spike trains increases with firing rate.** *Nature* 2007, **448**(7155):802-806.
36. Dragoi V, Rivadulla C, Sur M: **Foci of orientation plasticity in visual cortex.** *Nature* 2001, **411**(6833):80-86.
37. Felsen G, Shen YS, Yao H, Spor G, Li C, Dan Y: **Dynamic modification of cortical orientation tuning mediated by recurrent connections.** *Neuron* 2002, **36**(5):945-954.

38. Ghisovan N, Nemri A, Shumikhina S, Molotchnikoff S: **Cortical cells in area 17 "remember" the adapting orientation applied previously [abstract].** *Soc For Neurosci* 2007, **920.21**.
39. Maunsell JH, van Essen DC: **The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey.** *J Neurosci* 1983, **3(12):2563-2586**.
40. Samonds JM, Allison JD, Brown HA, Bonds AB: **Cooperation between area 17 neuron pairs enhances fine discrimination of orientation.** *J Neurosci* 2003, **23(6):2416-2425**.
41. Samonds JM, Bonds AB: **From another angle: Differences in cortical coding between fine and coarse discrimination of orientation.** *J Neurophysiol* 2004, **91(3):1193-1202**.
42. Monier C, Chavane F, Baudot P, Graham LJ, Fregnac Y: **Orientation and direction selectivity of synaptic inputs in visual cortical neurons: a diversity of combinations produces spike tuning.** *Neuron* 2003, **37(4):663-680**.
43. Series P, Latham PE, Pouget A: **Tuning curve sharpening for orientation selectivity: coding efficiency and the impact of correlations.** *Nat Neurosci* 2004, **7(10):1129-1135**.
44. Teich AF, Qian N: **Comparison among some models of orientation selectivity.** *J Neurophysiol* 2006, **96(1):404-419**.
45. Ferster D, Miller KD: **Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex.** *Annu Rev Neurosci* 2000, **23:441-471**.
46. Hubel DH, Wiesel TN: **Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex.** *J Physiol* 1962, **160:106-154**.
47. Ben-Yishai R, Bar-Or RL, Sompolinsky H: **Theory of orientation tuning in visual cortex.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, **92(9):3844-3848**.
48. Shapley R, Hawken M, Ringach DL: **Dynamics of orientation selectivity in the primary visual cortex and the importance of cortical inhibition.** *Neuron* 2003, **38(5):689-699**.

49. Somers DC, Nelson SB, Sur M: **An emergent model of orientation selectivity in cat visual cortical simple cells.** *J Neurosci* 1995, **15**(8):5448-5465.
50. Liang Z, Shen W, Shou T: **Enhancement of oblique effect in the cat's primary visual cortex via orientation preference shifting induced by excitatory feedback from higher-order cortical area 21a.** *Neuroscience* 2007, **145**(1):377-383.
51. Trachtenberg JT, Trepel C, Stryker MP: **Rapid extragranular plasticity in the absence of thalamocortical plasticity in the developing primary visual cortex.** *Science* 2000, **287**(5460):2029-2032.
52. Feldman DE: **Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex.** *Neuron* 2000, **27**(1):45-56.
53. Bouchard M, Gillet P-C, Shumikhina S, Molotchnikoff S: **Adaptation changes the spatial frequency tuning of adult cat visual cortex neurons.** *Exp Brain Res* 2008, **in press**.
54. Jiang B, Trevino M, Kirkwood A: **Sequential development of long-term potentiation and depression in different layers of the mouse visual cortex.** *J Neurosci* 2007, **27**(36):9648-9652.
55. Glazewski S, Herman C, McKenna M, Chapman PF, Fox K: **Long-term potentiation in vivo in layers II/III of rat barrel cortex.** *Neuropharmacology* 1998, **37**(4-5):581-592.
56. Eysel UT, Shevelev IA, Lazareva NA, Sharaev GA: **Orientation tuning and receptive field structure in cat striate neurons during local blockade of intracortical inhibition.** *Neuroscience* 1998, **84**(1):25-36.
57. Volgushev M, Pei X, Vidyasagar TR, Creutzfeldt OD: **Excitation and inhibition in orientation selectivity of cat visual cortex neurons revealed by whole-cell recordings in vivo.** *Vis Neurosci* 1993, **10**(6):1151-1155.
58. Crowder NA, Price NS, Hietanen MA, Dreher B, Clifford CW, Ibbotson MR: **Relationship between contrast adaptation and orientation tuning in V1 and V2 of cat visual cortex.** *J Neurophysiol* 2006, **95**(1):271-283.

59. Usrey WM, Reid RC: **Synchronous activity in the visual system.** *Annu Rev Physiol* 1999, **61**:435-456.
60. Bruno RM, Sakmann B: **Cortex is driven by weak but synchronously active thalamocortical synapses.** *Science* 2006, **312**(5780):1622-1627.
61. Tiesinga P, Fellous JM, Sejnowski TJ: **Regulation of spike timing in visual cortical circuits.** *Nat Rev Neurosci* 2008, **9**(2):97-107.
62. Andolina IM, Jones HE, Wang W, Sillito AM: **Corticothalamic feedback enhances stimulus response precision in the visual system.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, **104**(5):1685-1690.
63. Castelo-Branco M, Neuenschwander S, Singer W: **Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat.** *J Neurosci* 1998, **18**(16):6395-6410.
64. Perkel DH, Gerstein GL, Moore GP: **Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains.** *Biophys J* 1967, **7**(4):419-440.
65. Kohn A, Smith MA: **Stimulus dependence of neuronal correlation in primary visual cortex of the macaque.** *J Neurosci* 2005, **25**(14):3661-3673.
66. Montani F, Kohn A, Smith MA, Schultz SR: **The role of correlations in direction and contrast coding in the primary visual cortex.** *J Neurosci* 2007, **27**(9):2338-2348.
67. Kimpo RR, Theunissen FE, Doupe AJ: **Propagation of correlated activity through multiple stages of a neural circuit.** *J Neurosci* 2003, **23**(13):5750-5761.
68. Usrey WM, Alonso JM, Reid RC: **Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex.** *J Neurosci* 2000, **20**(14):5461-5467.
69. Shumikhina S, Guay J, Duret F, Molotchnikoff S: **Contextual modulation of synchronization to random dots in the cat visual cortex.** *Exp Brain Res* 2004, **158**(2):223-232.
70. Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew JD: **The neural mechanism of binocular depth discrimination.** *J Physiol* 1967, **193**(2):327-342.

71. Albus K: **A quantitative study of the projection area of the central and the paracentral visual field in area 17 of the cat. I. The precision of the topography.** *Exp Brain Res* 1975, **24**(2):159-179.
72. Enroth-Cugell C, Robson JG: **The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat.** *J Physiol* 1966, **187**(3):517-552.
73. Maffei L, Fiorentini A: **The visual cortex as a spatial frequency analyser.** *Vision Res* 1973, **13**(7):1255-1267.
74. Bardy C, Huang JY, Wang C, FitzGibbon T, Dreher B: **'Simplification' of responses of complex cells in cat striate cortex: suppressive surrounds and 'feedback' inactivation.** *J Physiol* 2006, **574**(Pt 3):731-750.
75. Swindale NV: **Orientation tuning curves: empirical description and estimation of parameters.** *Biol Cybern* 1998, **78**(1):45-56.
76. Orban GA, Kennedy H, Maes H: **Response to movement of neurons in areas 17 and 18 of the cat: direction selectivity.** *J Neurophysiol* 1981, **45**(6):1059-1073.
77. Zhang M, Alloway KD: **Intercolumnar synchronization of neuronal activity in rat barrel cortex during patterned airjet stimulation: a laminar analysis.** *Exp Brain Res* 2006, **169**(3):311-325.
78. Abeles M: *Local cortical circuits: an electrophysiological study.* Berlin ; New York: Springer-Verlag; 1982.
79. Johnson MJ, Alloway KD: **Cross-correlation analysis reveals laminar differences in thalamocortical interactions in the somatosensory system.** *J Neurophysiol* 1996, **75**(4):1444-1457.
80. Eggermont JJ: **Neural interaction in cat primary auditory cortex. Dependence on recording depth, electrode separation, and age.** *J Neurophysiol* 1992, **68**(4):1216-1228.
81. Liao DS, Krahe TE, Prusky GT, Medina AE, Ramoa AS: **Recovery of cortical binocularity and orientation selectivity after the critical period for ocular dominance plasticity.** *J Neurophysiol* 2004, **92**(4):2113-2121.

82. Ramoa AS, Mower AF, Liao D, Jafri SI: **Suppression of cortical NMDA receptor function prevents development of orientation selectivity in the primary visual cortex.** *J Neurosci* 2001, **21**(12):4299-4309.

Figures

Figure 1 - Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in two V1 neuron pairs

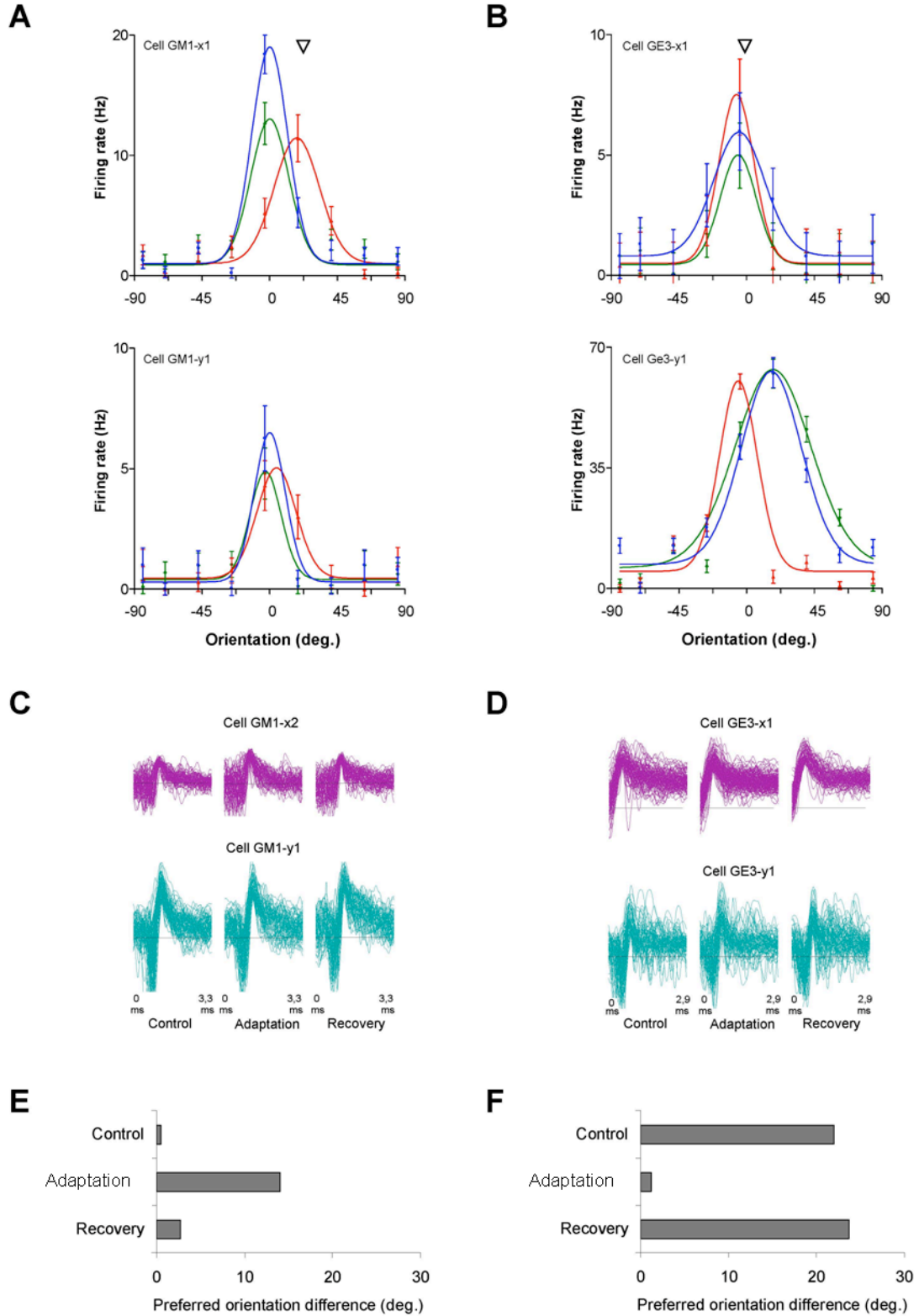


Figure 1 - Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in two V1 neuron pairs.

Orientation tuning curves of neuron pairs responding to drifting gratings were recorded in area 17. Curves were centered in relation to the preferred orientation of one cell of the pair in the control condition. Spontaneous activity was subtracted. Arrows indicate the adapting orientation that was presented continuously for 12 minutes. Inter-electrode distance was 400 microns for both pairs. Color code - blue: control, red: adaptation, green: 60 minutes later (error bars denote SEM). (A) Example of an adaptation-induced shift of 18.5° to the right for the cell GM1-x1 and a small shift of 4.5° in the same direction for the other cell GM1-y1. (B) Another example of a 21.9° shift to the left for the cell GE3-y1, but only a very small effect of 1.7° for the other cell of the pair, GE3-x1. (C and D) Respective waveforms for the 2 neuron pairs presented in A and B. The waveforms are similar across conditions, indicating the stability of a cell's activity and discrimination. The S/N ratios were 3.2 and 4.0 for neurons presented in C while S/N ratios of neurons in D were 3.1 and 2.6, respectively. (E and F) The absolute difference of preferred orientation between cells across experimental conditions (A: increase from 0° to 14° after adaptation; B: decrease from 22° to 1.2°). The original preferred orientation difference recovered within 60 min.

Figure 2 - Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in a population of 72 neurons

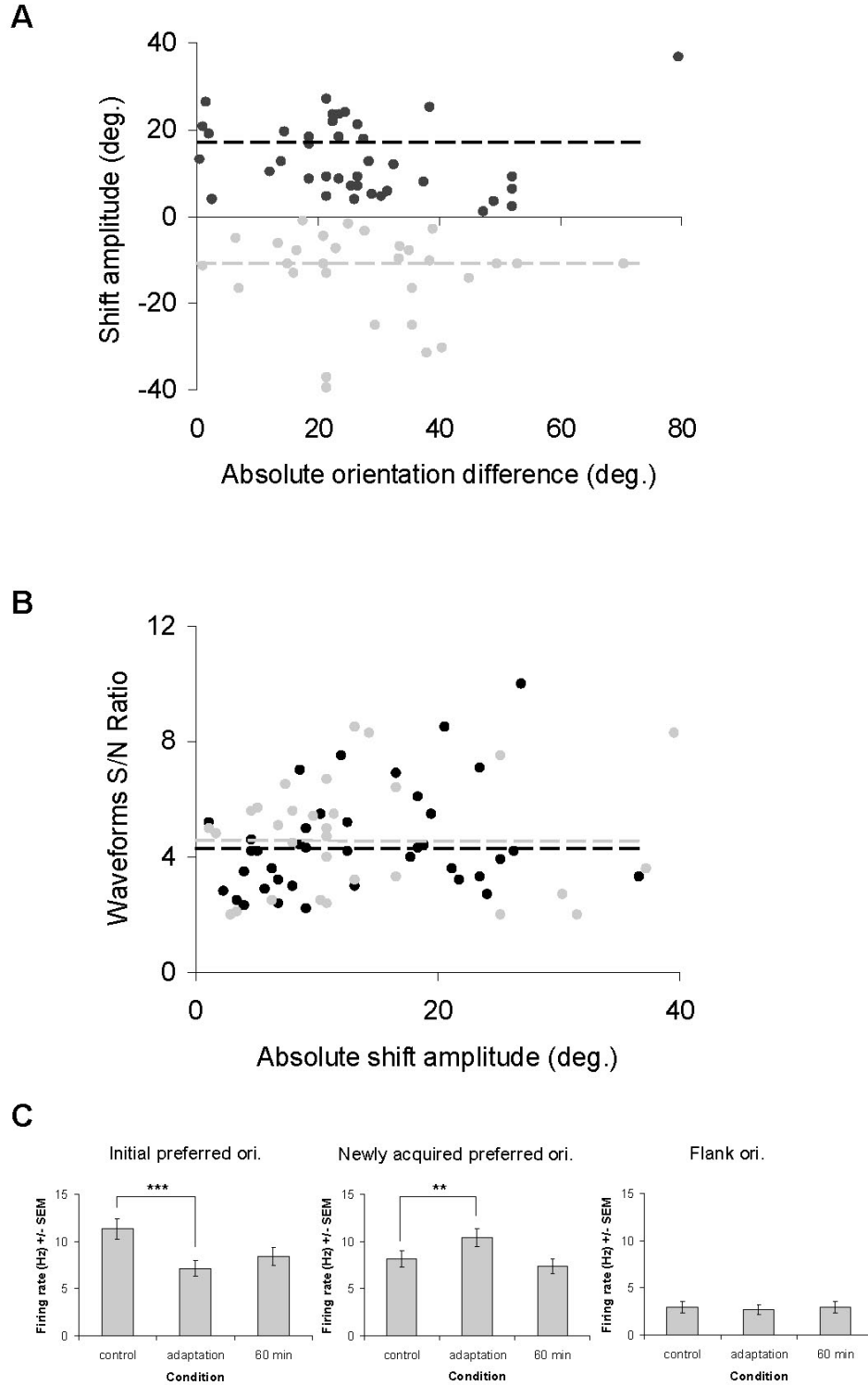


Figure 2 - Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in a population of 72 neurons.

(A) Scatter plot showing the amplitude of shifts in preferred orientation after adaptation as a function of the absolute difference between the control preferred orientation and the adapting orientation. Positive values (black dots) designate attractive shifts ($n = 42$) and negative values (grey dots) designate repulsive shifts ($n = 30$). The dashed lines in black and grey indicate the mean amplitude for attractive (17.3°) and repulsive (13.5°) shifts, respectively. (B) Scatter plot displaying the signal-to-noise (S/N) ratio of neuronal spikes' waveforms in the control condition as a function of the absolute shift amplitude (black dots indicate attractive shifts, whereas grey dots indicate repulsive shifts). Data are equally distributed around the S/N ratio mean values for both attractive (black dashed line) and repulsive shifts (grey dashed line). This distribution shows that shifts in orientation preference are unrelated to the S/N ratio ($r < 0.1$ regardless the direction of the shift). (C) Histograms showing the modulation of mean firing rate between *control*, *adaptation* and *60 minutes after adaptation* conditions (error bars are SEM). Left: following the adaptation, a significant decrease of the firing rate is observed for the initial preferred orientation; paired sample two-tailed *t*-test, $p < 0.001$. Middle: in parallel, a significant increase of the response is observed for the newly acquired preferred orientation (attractive and repulsive shifts pooled together); paired sample two-tailed *t*-test, $p < 0.01$. Right: there are no significant changes in the response of far flank orientations (baseline); paired sample two-tailed *t*-test, $p > 0.1$. In all cases, recoveries are shown 60 minutes after the adaptation ended.

Figure 3 - Synchrony level in relation to the preferred orientation difference in neuron pairs prior to adaptation

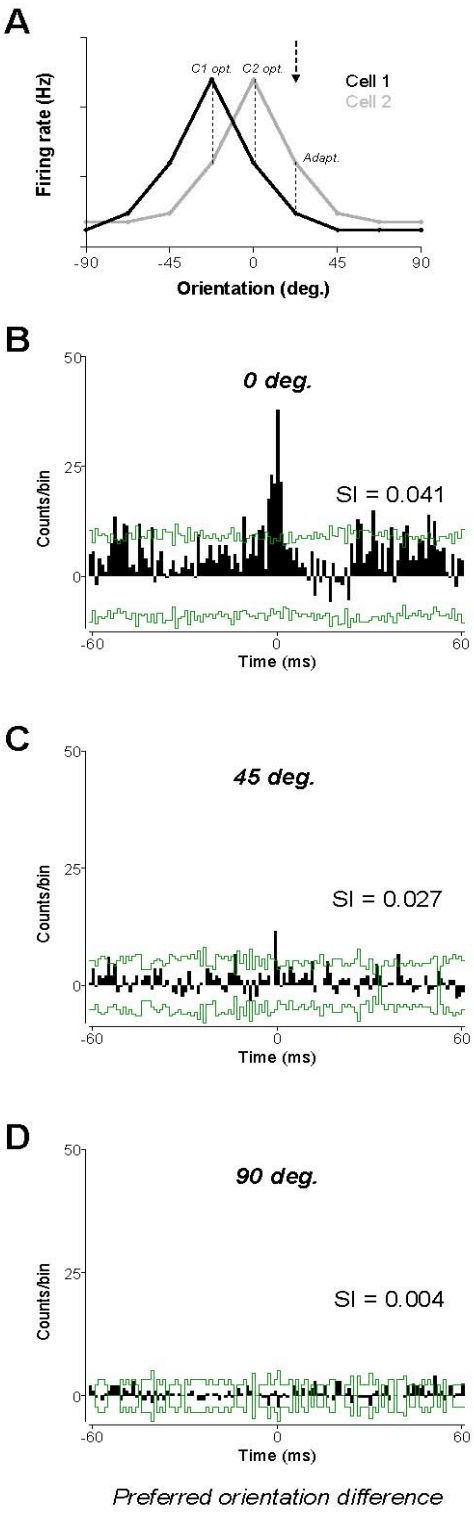


Figure 3 - Synchrony level in relation to the preferred orientation difference in neuron pairs prior to adaptation.

(A) Schematic example of raw tuning curves showing the data points (broken lines) for which the synchrony was measured. In this example the preferred orientation difference is 22.5° . CCHs were computed for the initial preferred orientation of each cell and for the adapting orientation. (B) Example of cross-correlation histogram (CCH) where cells had identical preferred orientation (0°). Synchrony index (SI) measured at 0 time lag, SI value was 0.041. Confidence intervals at 99.9% levels are indicated by green lines. (C) Example of CCH where the preferred orientation difference is 45° . In that case, the SI is lower (0.027). (D) Example of CCH where the difference extends to 90° (rare in our sample). The height of the central peak is clearly not significant being below the upper confidence interval, and the SI value was 0.004. Orientation differences from curves fits measurements was 4.0° , 40.0° and 84.1° in B, C and D, respectively. Pairs comprising neurons with distinct preferred orientations (e.g. in C and D) produced 2 CCHs, only one is shown for sake of clarity.

Figure 4 - Synchrony and tuning properties difference

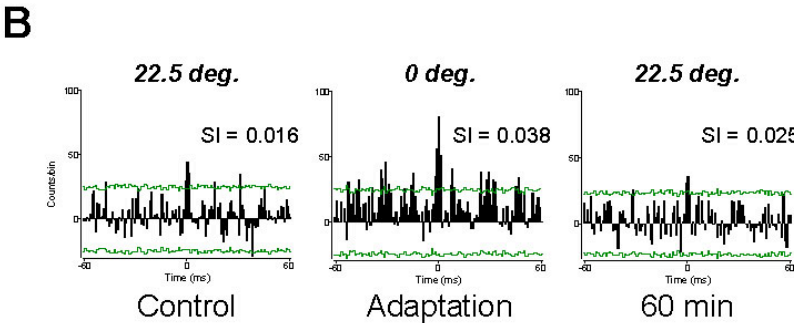
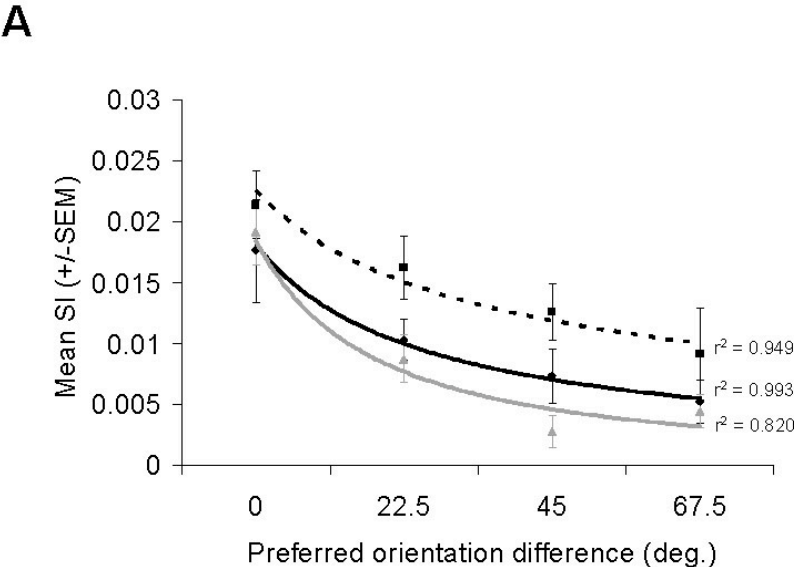


Figure 4 - Synchrony and tuning properties difference

(A) Relationship between pairwise synchrony and preferred orientation difference in the *control* (continuous black line), *adaptation* (dashed black line) and *60 minutes after adaptation* (continuous grey line) conditions ($n = 52$ neuron pairs). Error bars denote SEM. Curve fits and respective statistics were added. The general shape of the curves is preserved across conditions. However, the adaptation protocol produced a global increase in mean synchrony, which returned toward control level within 60 minutes. (B) Examples of cross-correlation histograms (CCH) for control, adaptation and recovery. In this particular example, an oscillatory activity emerges after adaptation ($T \pm 20$ ms; 50 Hz). However, CCHs displaying oscillatory temporal structures were rarely observed. For this neuron pair, the control preferred orientation difference from raw curves was 22.5° . Adaptation strongly diminished this difference, and was followed by a complete recovery. Curves fits measurements indicate that the preferred orientation difference for this pair changed from 28.8° to 8.6° following the adaptation and returned to 29.2° after 60 min. Confidence intervals at 99.9% and synchronization indexes are indicated for each CCH.

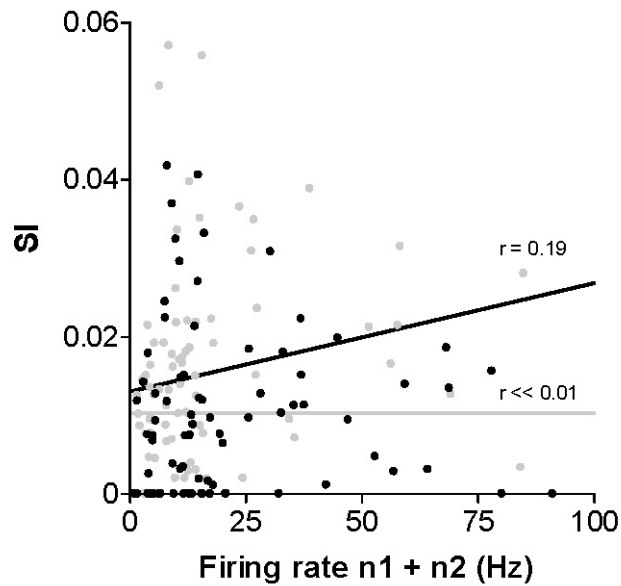


Figure 5 - Firing rate and synchrony strength

The firing rate of cell pairs was obtained by adding neuronal responses for each initial preferred orientation, $n_1 + n_2$ ($n = 82$ firing rate values and corresponding SIs). Linear regressions indicate that there is no relationship between firing rate magnitude and synchrony in control conditions ($r \ll 0.01$, grey dots) and only a weak positive one in the adaptation condition ($r = 0.19$, black dots).

Figure 6 - Mean SI of cells pairs for the initial optimal (n = 82) and the adapting (n = 52) orientation in the three experimental conditions

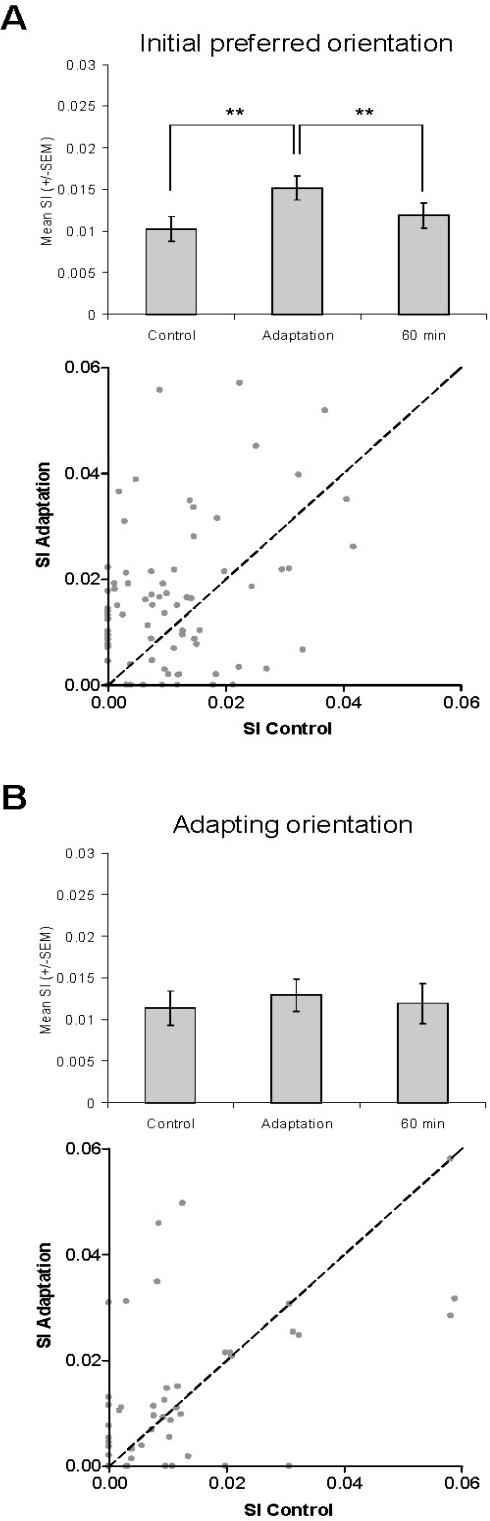


Figure 6 - Mean SI of cells pairs for the initial optimal (n = 82) and the adapting (n = 52) orientation in the three experimental conditions (error bars are SEM)

(A) A significant increase of the mean SI is observed after adaptation for the initial optimal orientation; paired sample two-tailed t -test, $p < 0.001$. The underneath scatter plots shows that synchrony increases in 65% of cases, 53/82 SI values are above the equality line (broken line). (B) No changes were observed across conditions for the adapting orientation. The underneath scatter plot indicates that SI values are uniformly distributed along the equality line.

Figure 7 - Relationship between the preferred orientation difference of cells and synchrony strength

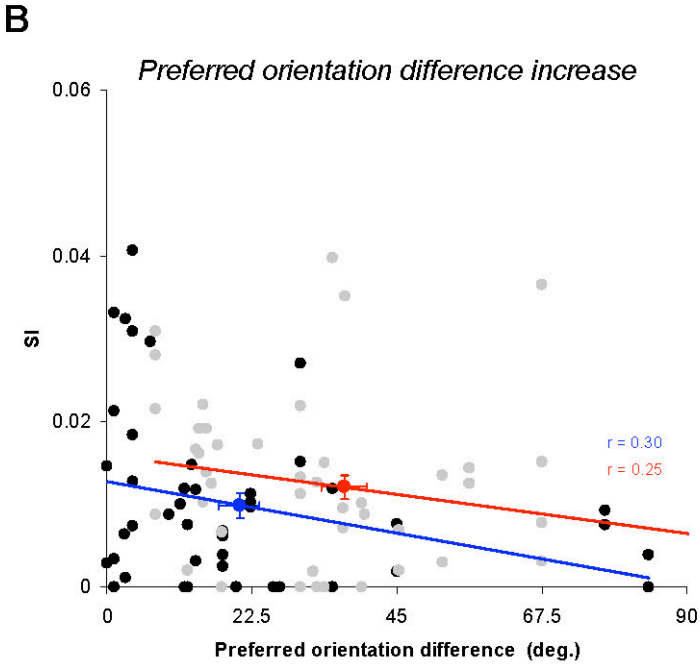
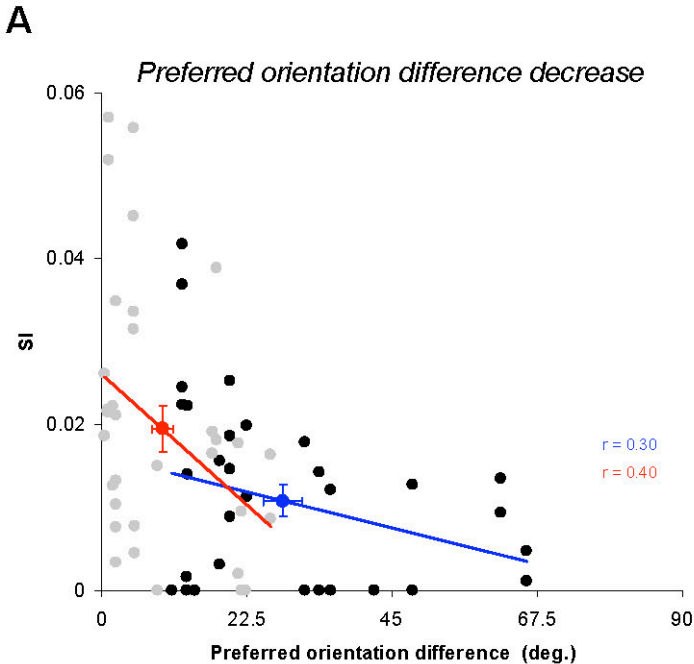


Figure 7 - Relationship between the preferred orientation difference of cells and synchrony strength

(A) A decrease in preferred orientation difference after adaptation induced a significant rise of the synchrony strength ($n = 34$ SI values, paired sample two-tailed t -test, $p < 0.001$). (B) An increase in preferred orientation difference after adaptation induced no significant rise of the synchrony strength ($n = 48$ values, paired sample two-tailed t -test, $p > 0.1$). The black and grey dots represent the control and the adaptation values, respectively. Linear regressions show that there is a negative relationship between the preferred orientation difference and synchrony in each condition (correlation coefficients are indicated for both group). The bolded blue and red dots correspond to the mean values of preferred orientation difference and the synchrony strength (errors bars in both x and y axis are SEM). Note that the preferred orientation difference was calculated using curve fits. In both case, the preferred orientation difference was significantly different between the control and the adaptation condition (paired sample two-tailed t -test, $p < 0.0001$).

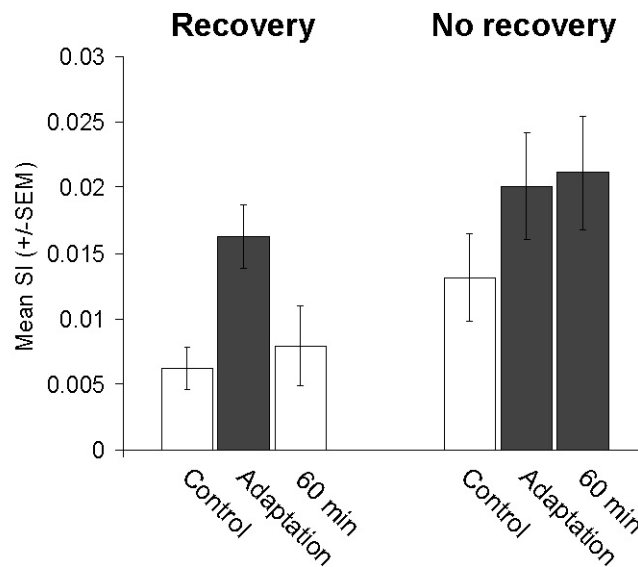


Figure 8 - Comparison of synchrony modulation between neuron pairs that recovered and neuron pairs that failed to recover their initial preferred orientation difference

Two levels of synchrony were expected, low (white bars) and high (black bars). The low level of synchronization would be associated to the initial preferred orientation difference. The high level would be associated to the newly acquired, smaller preferred orientation difference. To verify our hypotheses, we tested with a nested ANOVA (1) the difference of the means between the 2 groups ($F = 14.90$, $p < 0.001$), and (2) the difference of the means within each group ($F = 0.37$, $p = 0.69$). The pairs that displayed recovery ($n = 18$ SI values) had a significant increase of synchrony followed by a full return to control level within 60 minutes. On the other hand, the pairs that failed to recover their initial preferred orientation difference also showed a significant increase of synchrony after adaptation, but that synchrony level remained high 60 minutes after adaptation.

5. DISCUSSION GÉNÉRALE

5.1 Résultats principaux

Cette thèse traitant du codage de l'information sensorielle dans la modalité visuelle est composée de trois études usant d'enregistrements électrophysiologiques de l'activité multi-unitaire dans l'aire V1 du chat anesthésié.

Dans la première étude, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle si des objets sont reliés dans une scène visuelle, par exemple par leur similarité, cette relation serait encodée par la synchronisation des neurones répondant spécifiquement pour chacun des objets. Pour cela, nous avons exploré la modulation de la synchronisation neuronale en fonction du type de relation entre deux images. Nos résultats indiquent que deux stimuli en mouvement soit convergent soit divergent favorisent davantage de synchronisation entre neurones de V1 que deux stimuli avec la même direction. Les fréquences de décharge des neurones sont par contre similaires pour tous les stimuli. Cela indique que la synchronisation code pour une information qui n'est pas présente dans la fréquence de décharge des neurones. Dans la présente étude, la synchronisation semble coder pour la relation de cocircularité dont le mouvement convergent (centripète) et divergent (centrifuge) sont deux cas particuliers, et pourrait ainsi jouer un rôle dans l'intégration des contours. Nos résultats suggèrent également un rôle additionnel de la synchronisation comme signal de la salience d'un stimulus visuel, et potentiellement, du mouvement relatif du sujet par rapport à l'environnement visuel.

Dans la seconde étude, nous nous sommes intéressés aux changements transitoires des propriétés de réponse des neurones visuels en fonction de l'environnement. Par des mécanismes encore mal connus, les neurones de V1, lorsque exposés à une orientation non préférée (adaptante), changent d'orientation préférée soit en se rapprochant de l'orientation adaptante (changement attractif) soit en s'en éloignant (changement répulsif). Nous avons trouvé qu'après exposition à une orientation non préférée, les neurones changent d'orientation préférée dans la même direction que leurs voisins dans 75% des cas. Plusieurs

propriétés de réponse des neurones de V1 dépendent de leur localisation dans la carte fonctionnelle corticale pour l'orientation. Les comportements plus diversifiés des 25% de neurones restants sont le fait de différences fonctionnelles que nous avons observé et qui suggèrent une localisation corticale particulière, les singularités, tandis que la majorité des neurones semblent situés dans les domaines d'iso-orientation.

Dans la troisième étude, nous avons testé la dynamique de la relation entre la similarité des propriétés de réponse des neurones et la synchronisation de leurs réponses. Pour cela nous avons modifié transitoirement les propriétés de réponse à l'orientation de paires de neurones en les exposant à une orientation non-préférée. Après adaptation, les paires de neurones dont les propriétés de réponse deviennent plus similaires montrent une synchronisation accrue. Après récupération, la synchronisation retourne à son niveau initial. Par conséquent, la synchronisation semble refléter de façon dynamique la similarité des propriétés de réponse des neurones.

5.2 Encodage sensoriel par les corrélations temporelles

On peut énoncer l'hypothèse du liage des attributs de l'image par la synchronisation ('binding-by-synchrony', BBS, également nommée hypothèse de la corrélation temporelle) ainsi : les éléments d'un objet visuel étant liés par diverses relations, par exemple la continuité ou le mouvement commun, ces relations seraient encodées par la synchronisation des neurones répondant spécifiquement pour chacun des éléments. Dans le cadre de l'hypothèse BBS, il s'agit de la synchronisation précise des potentiels d'action neuronaux, dans une fenêtre temporelle de l'ordre de la milliseconde. Une telle synchronisation peut se produire entre des aires corticales éloignées (Eckhorn *et al.*, 1988; Engel *et al.*, 1991), ce qui pose la question des mécanismes impliqués étant donné les difficultés liées aux délais de conduction des potentiels d'action le long des axones.

Mécanismes

On peut distinguer 3 catégories de synchronisation corticale (Usrey & Reid, 1999) : la synchronie causée par divergence anatomique, la synchronie causée par le stimulus, et la synchronie émergente de type oscillatoire causée par la dynamique interne des réseaux corticaux. La divergence anatomique est un mécanisme simple. Une source projette un signal fort sur plusieurs cibles et contribue à synchroniser leur activité. La source peut elle-même avoir une activité rythmique intrinsèque ('pacemaker') et entraîner des oscillations dans les réseaux corticaux. La synchronie émergente diffère de la synchronie causée par la divergence anatomique en ce qu'elle résulte de l'interaction de tous les éléments du réseau et ne peut donc pas être attribuée à un seul élément. Les propriétés locales des réseaux corticaux pouvant causer l'émergence d'oscillations sont nombreuses : inhibition récurrente, excitation réciproque, inhibition réciproque, couplage par des jonctions de type 'gap', etc (Ritz & Sejnowski, 1997). L'inhibition récurrente entre sous-réseaux excitateurs et inhibiteurs est particulièrement efficace pour générer de la synchronisation sans délais, et elle a la propriété de synchroniser l'activité neuronale sans changer la fréquence de décharge globale (Tiesinga & Sejnowski, 2004), une observation que nous avons faite dans les chapitres 2 et 4.

Rôles potentiels de la synchronisation

En plus de son rôle dans l'hypothèse BBS, la synchronisation des oscillations a aussi été liée à l'intégration visuo-motrice (Roelfsema *et al.*, 1997), aux processus attentionnels et à la mémoire.

La synchronisation neuronale peut encoder l'information sur des stimuli de deux manières distinctes (Uhlhaas *et al.*, 2009). La première, qui est la plus étudiée, est la modulation de l'amplitude de la synchronisation. Elle fait l'objet des chapitres 2 et 4. Le deuxième principe de codage est le délai constant entre les décharges de neurones participant à des assemblées synchrones (Schneider *et al.*, 2006; Havenith *et al.*, 2009). Ces

délais peuvent aller jusqu'à 15 ms et ne sont pas liés aux délais de conduction car ils dépendent des propriétés du stimulus.

L'appartenance à un même contour et une direction de déplacement similaire sont des propriétés pour lesquelles une modulation de la synchronisation dépendante du stimulus a été démontrée (Gray *et al.*, 1989; Gray & Singer, 1989; Engel *et al.*, 1990; Engel *et al.*, 1991). Par exemple, il a été montré que stimuler deux neurones visuels ayant la même orientation préférée avec une seule barre lumineuse d'orientation non-préférée induit une synchronisation plus forte que lorsque les deux neurones sont stimulés séparément par des barres lumineuses ayant l'orientation préférée (König *et al.*, 1993). Dans le chapitre 4 nous avons montré que la synchronisation des décharges était corrélée à la similarité des propriétés de réponse des neurones (Ghisovan *et al.*, 2008a). Cette corrélation est dynamique car modifier le degré de similarité modifie également l'amplitude de la synchronisation de manière parallèle : plus les propriétés de réponse deviennent similaires, plus les décharges sont synchrones. Nous avons également observé une augmentation générale du niveau de synchronisation après adaptation. Cela peut être lié à la discrimination des orientations, car la coopération entre neurones de V1, i.e. le gain associé à l'activité synchrone, a été proposée comme canal transmettant une information supplémentaire qui serait cruciale pour la discrimination fine des orientations (Samonds *et al.*, 2003; Samonds & Bonds, 2004).

Dans le chapitre 2, nous avons montré que certaines paires de neurones synchronisent davantage leurs décharges lorsque excitées par deux stimuli colinéaires ayant la même direction de déplacement comparativement à deux stimuli colinéaires ayant des directions de mouvement opposées. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse BBS dans sa formulation originelle. Cependant, le résultat principal du chapitre 2 est que la majorité des paires de neurones synchronise davantage pour des stimuli ayant un mouvement soit convergent soit divergent comparativement à des stimuli se déplaçant dans la même direction. Ce résultat nous met de prime abord en conflit apparent avec l'hypothèse BBS, car la relation entre similarité des stimuli et synchronie des réponses est inversée. Mais la

similarité de la direction des déplacements n'est pas la seule relation qui est encodée par la synchronie. Il existe toutes sortes de contours dans notre environnement visuel. Un type de contour relativement fréquent, bien que significativement moins fréquent que les contours colinéaires, est le contour circulaire. Lorsque des champs récepteurs sont cocirculaires, ils répondent de manière optimale pour ce type de contour. Une paire de champs récepteurs est dite cocirculaire si deux droites passant chacune par le centre d'un des champs récepteurs et ayant son orientation préférée sont tangentes au même cercle. Les réponses neuronales pour ce type de configuration de champs récepteurs sont plus synchronisées pour des contours cocirculaires que pour des contours colinéaires (Samonds *et al.*, 2006). Or les champs récepteurs que nous avons sélectionnés sont cocirculaires et les stimuli convergents et divergents simulent un stimulus de type anneau en expansion ou contraction. De ce fait, nos résultats restent cohérents avec une des formulations les plus récentes de l'hypothèse BBS.

Cela étant dit, on ne peut exclure que la synchronisation dans ce cas soit plutôt associée à la salience des stimuli. En effet, le mouvement convergent et divergent comporte deux directions opposées. La salience étant définie ici comme le degré de différence entre un stimulus et les stimuli voisins, les mouvements convergents et divergents sont plus saillants que les mouvements de type codirectionnel. Une propriété additionnelle des mouvements de type convergent/divergent est qu'ils simulent le mouvement que la scène visuelle effectue sur la rétine d'un individu se déplaçant vers l'avant ou vers l'arrière. Cette propriété contribue potentiellement à la salience des mouvements convergents et divergents. La salience ici est associée à la synchronisation soit de façon complémentaire à la cocircularité, soit de façon alternative. Le profil de synchronisation que nous rapportons dans le chapitre 2 est nouveau et nécessite des expériences complémentaires pour déterminer de façon plus définitive quelles propriétés des stimuli visuels utilisés sont responsables de la modulation de la synchronisation. En particulier, il serait intéressant de tester l'hypothèse de la salience et du mouvement vers l'avant/arrière chez le singe vigile. Après avoir trouvé deux neurones de V1 à l'aide d'électrodes, et avoir reproduit le protocole du chapitre 2, on utiliserait des films où la caméra avance, recule ou bien effectue

un mouvement de rotation dans un paysage naturel. Les réponses pourraient ensuite être comparées, et l'hypothèse de la salience confirmée ou bien infirmée.

Considérations méthodologiques

L'effet de l'anesthésie sur l'activité corticale est mal compris. La synchronisation stimulus-dépendante montrée chez l'animal anesthésié est présente de la même façon chez l'animal éveillé (Gray & Viana Di Prisco, 1997), mais l'activité associée à la discrimination figure-fond disparaît chez l'animal anesthésié (Lamme *et al.*, 1998). Ces résultats n'affectent pas nos expériences de plasticité, mais posent la question de savoir si les expériences du chapitre 2 donneraient des résultats similaires chez l'animal éveillé.

Les études de l'aire V1 sont limitées par un facteur crucial : l'échantillonnage biaisé des neurones. En effet, lorsque l'on cherche une activité dans V1, on remarque que peu de neurones répondent au type de stimuli visuels utilisés. C'est un phénomène plutôt surprenant si l'on considère la densité élevée de neurones dans le cortex. Cela peut être dû à une fréquence de décharge trop basse pour être distinguée clairement du bruit de fond, ou bien au fait que l'on n'utilise pas le stimulus approprié pour déclencher une réponse. En effet, les études de V1 rapportent généralement des fréquences de décharge plutôt élevées, ce qui indique que l'on échantillonne une sous-population de V1. Enfin, les neurones à large soma vont dominer l'activité électrique dans leur voisinage et masquer des neurones plus petits. Ce biais dans l'échantillonnage est une limitation importante des modèles fonctionnels de V1. Additionné à d'autres biais, on estime que la fonction de 85% de V1 est présentement inconnue (Olshausen & Field, 2005).

Un autre problème concernant la recherche d'assemblées neuronales codant pour l'information sensorielle est la parcimonie ('sparseness') de l'activité corticale. En effet, plusieurs études suggèrent que l'information sensorielle est encodée grâce à un petit nombre de neurones activés à un moment donné (Olshausen & Field, 2004). Cette stratégie présente de nombreux avantages, dont l'économie métabolique et l'augmentation de la capacité de stockage de mémoire associative. Cependant, les chances sont grandes qu'une

assemblée de neurones synchronisés soit distribuée parmi un grand nombre de neurones qui sont soit silencieux soit impliqués dans d'autres tâches, la rendant d'autant plus difficile à trouver à l'aide d'électrodes placées essentiellement de manière non-ciblée (von der Malsburg, 1999). En d'autres termes, si on arrive à enregistrer un neurone qui fait partie de l'assemblée synchrone codant pour le stimulus d'intérêt, quelles sont les chances d'enregistrer avec une autre électrode un deuxième neurone participant à la même assemblée ? Et cela en présumant que les mêmes neurones vont participer à l'assemblée de manière stable.

Une des méthodes les plus prometteuses pour élucider les questions restées en suspens est l'enregistrement électrophysiologique à l'aide d'électrodes multiples (de quelques dizaines à quelques centaines). De tels enregistrements rendent possible l'étude des profils de réponse spatiotemporels de populations de neurones. Les avancées techniques dans ce domaine nécessitent de nouvelles méthodes d'analyse pour traiter les quantités massives de données captées par les nombreuses électrodes. Par exemple, on peut étudier les corrélations d'ordre supérieur, où l'on mesure la synchronisation et autres types d'interactions non pas pour des paires de neurones, mais pour des triplets ainsi que des groupes de neurones plus larges (e.g. Jurjut *et al.*, 2009). Les corrélations d'ordre supérieur sont bien plus significatives : si deux neurones peuvent décharger simultanément par hasard avec une probabilité non négligeable, la probabilité que trois ou quatre neurones déchargent dans la même milliseconde est très faible, en particulier en l'absence d'oscillations synchrones. Imaginons maintenant qu'une assemblée synchrone codant pour un objet soit formée de centaines de neurones dans V1, et qu'un seul potentiel d'action synchrone suffise à la formation et transmission de l'information. De tels événements, à la fois rares et difficiles à détecter avec les techniques disponibles aujourd'hui, pourraient néanmoins former le mécanisme à l'origine du groupement perceptuel.

Considérations théoriques

L'intérêt théorique de l'hypothèse de la corrélation temporelle est souligné par le fait qu'elle a précédé les données expérimentales (Milner, 1974; von der Malsburg, 1981). Lors d'expériences de robotique, un robot doté d'analogues simulés des aires corticales et structures sous-corticales nécessaires pour la vision, la prise de décision, un système de récompense et les réponses motrices a été placé dans un environnement où il a été entraîné pour des tâches de reconnaissance visuelle (Seth *et al.*, 2004). Le robot, Darwin VII, apprend à discriminer parmi plusieurs objets qui partagent des attributs communs, et lors de ce processus, les auteurs ont observé la formation de circuits distribués pour chaque objet, ces circuits étant reliés par leur synchronie. Cela montre qu'en théorie au moins, la synchronisation peut contribuer à la segmentation de scènes visuelles complexes (incluant la discrimination figure-fond), au groupement perceptuel et à la reconnaissance invariante des objets malgré les variations de taille, position, perspective, etc. Ils ont également observé que la fréquence de décharge et l'organisation temporelle des décharges étaient conjointement utilisées, illustrant de manière concrète dans une expérience de perception embarquée la compatibilité des deux types de codes. Une prédiction intéressante de leur modèle est que la synchronie au niveau de groupes de neurones plutôt qu'entre cellules individuelles serait suffisante pour le liage des attributs (Seth *et al.*, 2004). Cela pourrait expliquer la difficulté à trouver des cellules individuelles répondant de manière synchrone lors de tâches requérant un liage des attributs (Thiele & Stoner, 2003).

Un aspect important de l'hypothèse de la corrélation temporelle est que pour la première fois dans l'histoire des neurosciences, les processus perceptuels sont décrits sans avoir recours à un centre supérieur où toute l'information converge (Pareti & De Palma, 2004). L'argument de l'homoncule apparaît en effet dès que l'on envisage la destination ultime de l'information traitée par les différentes aires corticales, et est commun en théorie de la vision. D'un autre côté, il n'y a pas de description claire de comment les assemblées synchrones représentant l'information sensorielle sont utilisées ('lues') par les processus décisionnels et de planification et exécution de l'action.

Critique de l'hypothèse de la corrélation temporelle

Certains auteurs remettent en cause la validité de l'hypothèse de la corrélation temporelle pour le liage des attributs visuels (Shadlen & Movshon, 1999). La critique majeure est que l'hypothèse de la corrélation temporelle n'explique pas comment le liage est fait par le système visuel, mais juste comment il est signalé. Une seconde critique concerne la nature des neurones récipiendaires du signal de liage. Si ce sont des détecteurs de coïncidence activés par l'activité synchrone d'un groupe de neurones, alors en quoi seraient-ils différents de la cellule cardinale ?

Un autre argument fréquemment évoqué est le conflit potentiel entre l'utilisation du profil temporel des décharges neuronales pour coder le liage des attributs et l'usage du même profil temporel pour d'autres fonctions tel que la représentation de la structure temporelle de l'environnement sensoriel (von der Malsburg, 1999). Cela est vrai en particulier pour le système auditif, le langage et les modalités motrices.

On notera également une série d'études où l'apport des corrélations présentes dans l'activité des neurones est mesuré grâce aux méthodes de la théorie de l'information (Averbeck & Lee, 2004). La tendance générale est que ~ 90% de l'information totale est représentée par les activités des neurones considérés indépendamment. Cela signifie que 10% ou moins de l'information seraient contenus dans les corrélations entre activités neuronales, mettant en doute l'importance des corrélations dans la représentation de l'information sensorielle. Cependant, une limitation importante de ces méthodes est qu'elles ne mesurent ni l'importance de l'information transmise par les activités indépendantes vs. corrélées, ni quelle partie de l'information est effectivement utilisée par les neurones qui la reçoivent en aval.

Si un consensus existe entre les défenseurs et les critiques de l'hypothèse de la corrélation temporelle, c'est que la bonne expérience n'a pas encore été réalisée. Les

expériences effectuées depuis 1988-89 donnent des résultats hétérogènes, et parfois contradictoires (Uhlhaas *et al.*, 2009). Dans cette thèse, nous avons établi deux situations où une modulation de la synchronisation est présente : quand deux neurones acquièrent un profil de réponse plus proche, et quand deux neurones détectent deux stimuli assez différents pour être salients. Ces résultats ont néanmoins été obtenus chez le chat anesthésié. Une expérience définitive devra impliquer un animal vigile effectuant une tâche nécessitant un groupement perceptuel, et être contrôlée pour le niveau d'attention, car celui-ci influence la covariation de la fréquence de décharge (Roelfsema *et al.*, 2004). Une telle expérience devrait tester les conséquences lors d'une tâche perceptuelle d'une synchronisation perturbée ou bien induite artificiellement.

5.3 Plasticité

L'historique sensoriel, i.e. l'activité passée des neurones, affecte la perception et les propriétés de réponse des neurones. Cette dépendance est observable à diverses échelles de temps, depuis l'expérience sensorielle durant le développement jusqu'au plus récent évènement sensoriel. Une forme de plasticité particulièrement étudiée est celle causée par l'expérience sensorielle récente, de l'ordre des millisecondes aux minutes. Nous avons effectué au laboratoire une série d'études sur cette forme de plasticité (Ghisovan *et al.*, 2008b, 2009; Nemri *et al.*, 2009).

Le premier résultat important présenté dans le chapitre 4 est que 67% des neurones changent d'orientation préférée en se rapprochant de l'orientation non préférée (adaptante) à laquelle ils ont été exposés pendant 12 minutes. On notera ici que nous avons utilisé pour la majorité de nos expériences un temps d'adaptation relativement long comparé au temps nécessaire pour qu'une illusion visuelle liée à la perception de contours orientés prenne place (30 à 120 secondes). Cela est dû à la nécessité de mesurer simultanément la sélectivité à l'orientation et la synchronie des réponses neuronales. Il faut beaucoup de potentiels d'action afin de mesurer la synchronie avec précision (quelques centaines de potentiels d'action par cellule par orientation). De ce fait, la mesure des courbes de

préférence pour l'orientation était plus longue que nécessaire pour cette mesure, et la durée de l'adaptation a été allongée afin que ses effets durent tout le long de la mesure. Cela a aussi affecté le temps de récupération nécessaire au neurone pour retrouver son orientation préférée initiale. Le temps de récupération est supérieur à la durée de l'adaptation d'approximativement un ordre de grandeur (Dragoi *et al.*, 2000). Dans notre cas, cela représente 2h de récupération pour 12 minutes d'adaptation.

Dans des études antérieures usant de temps d'adaptation plus courts, la majorité des changements étaient répulsifs, i.e. la nouvelle orientation préférée est plus éloignée de l'orientation adaptante que l'orientation préférée initiale (Müller *et al.*, 1999; Dragoi *et al.*, 2000). Cette différence avec nos résultats suggère que la durée est un facteur important de l'adaptation corticale. Dans une étude récente, nous avons fait varier la durée de l'adaptation (Ghisovan *et al.*, 2008). En accord avec les études antérieures, une adaptation de 3 minutes cause principalement des changements répulsifs de l'orientation préférée. Lorsque la durée de l'adaptation est augmentée pour un même neurone, les changements d'orientation préférée deviennent attractifs. Avec notre protocole, la transition a lieu entre 6 et 9 minutes d'adaptation. La durée de l'adaptation a aussi un effet sur l'amplitude des changements (Dragoi *et al.*, 2000). Nos résultats suggèrent cependant qu'une amplitude maximale est atteinte, et que par la suite, la durée de l'adaptation affecte uniquement la persistance des changements.

Dans le chapitre 3, nous avons montré que les changements d'orientation préférée se produisent souvent dans la même direction pour un groupe de neurones voisins, et que dans les cas où des neurones voisins changent d'orientation préférée dans des directions différentes, une localisation corticale à proximité des singularités était probable. En effet, il existe une anisotropie des propriétés de réponse des neurones le long de la surface corticale pour laquelle l'anisotropie de la plasticité constitue un parallèle (Dragoi *et al.*, 2001). Une implication intéressante de ces résultats est que si il existe bien une anisotropie horizontale, il semble par contre que les neurones d'une même colonne corticale d'orientation changent d'orientation préférée dans la même direction.

Il demeure des zones d'ombre dans notre compréhension des changements adaptatifs causés par une exposition prolongée à un stimulus non-préféré. En particulier, les résultats concernant l'effet de la durée d'adaptation sont contradictoires. Si la direction des changements reste la même chez Dragoi *et al.* (2000), avec des changements uniquement répulsifs pour des durées d'adaptation allant de 2 à 10 minutes, nos données indiquent un basculement de répulsif   attractif lorsque l'adaptation dépasse 6 minutes (Ghisovan *et al.*, 2008). Cependant, Dragoi *et al.* (2000) présentent peu de données pour des adaptations longues (10 minutes) et Ghisovan *et al.* (2008) ont également peu de cellules pour les expériences où la durée d'adaptation varie, en particulier pour les adaptations courtes. De plus, les différences dans les protocoles d'adaptation et de mesure de la sélectivité à l'orientation contribuent probablement [Dragoi *et al.* (2000) alternent la direction du stimulus adaptant, et présentent un 'rappel' du stimulus adaptant tout au long de la mesure de la sélectivité à l'orientation].   ce stade, la relation entre la durée d'adaptation et la direction des changements est une question relativement ouverte. De plus, on ignore si c'est la durée de l'adaptation en tant que tel, ou bien le nombre de potentiels d'action générés pendant la période d'adaptation qui influencent les propriétés des changements adaptatifs. L'expérience qui permettrait de résoudre une grande partie de ces questions devra inclure l'enregistrement de l'activité neuronale pendant l'adaptation, afin de contrôler l'effet de la durée d'adaptation par rapport à la fréquence de décharge pendant l'adaptation. Une expérience particulièrement intéressante consisterait en des enregistrements intracellulaires dans V1, avec un protocole de stimulation permettant la mesure des courbes de sélectivité à l'orientation en 30 à 60 secondes, et leur affichage en temps réel. De cette façon, la récupération peut être précisément mesurée, et l'état du neurone connu en tout temps. L'adaptation peut également être ajustée en fonction du neurone, ce qui donnerait accès à la probable variabilité de la capacité adaptative des neurones corticaux. Ce protocole vise également à minimiser un problème majeur et sous-estimé des études d'adaptation : toute mesure de la réponse à un stimulus change le système adaptatif étudié (un problème commun à la mécanique quantique, où la mesure perturbe le système étudié, et aussi à certains aspects des sciences sociales). L'idée ici est de minimiser la durée de la mesure par

rapport à l'échelle de temps du type de plasticité étudié. En réduisant la durée de la mesure et en multipliant les mesures, on accède au décours temporel des changements adaptatifs. Cela permettrait d'éclaircir les mécanismes distincts contribuant aux changements attractifs et répulsifs. En effet, nous avons identifié un mécanisme rapide de facilitation pour les changements répulsifs, et deux mécanismes lents de facilitation et dépression pour les changements attractifs. Quels sont leurs décours temporels respectifs ? Les deux mécanismes lents se mettent-ils en place simultanément ? Une réponse à ces questions permettrait de mieux comprendre les changements de dynamique des réseaux corticaux qui sont à la base de leurs capacités adaptatives.

Mécanismes

Lorsque les changements attractifs et répulsifs sont considérés séparément, ils semblent résulter de mécanismes distincts (Ghisovan *et al.*, 2009). En effet, les changements répulsifs résultent d'une diminution de réponse sur le flanc de la courbe de réponse à l'orientation où se trouve l'orientation adaptante. Les changements attractifs quant à eux résultent de deux mécanismes qui s'additionnent : une augmentation de réponse sur le flanc où se trouve l'orientation adaptante et une diminution de réponse sur le flanc opposé. Ces résultats, ainsi que l'effet de la durée de l'adaptation, suggèrent que les mécanismes qui causent des changements attractifs ou répulsifs ont des dynamiques temporelles différentes. Un mécanisme rapide causerait la diminution de réponse, tandis que des mécanismes soit plus lents, soit à latence plus grande, causeraient l'augmentation de réponse sur le flanc de l'orientation adaptante et la diminution de réponse sur le flanc opposé. Comme tous ces mécanismes sont spécifiques aux flancs de la courbe de réponse à l'orientation, cela suggère que différents groupes d'afférences orientation-spécifiques sont impliqués, et que l'adaptation cause un nouvel équilibre excitation/inhibition de ces afférences.

Cinquante ans après la découverte par Hubel et Wiesel de la sélectivité à l'orientation, les mécanismes par lesquels elle apparaît dans V1 sont encore sujets à débat (Monier *et al.*, 2003; Series *et al.*, 2004; Teich & Qian, 2006). Par conséquent, les mécanismes par lesquels cette sélectivité à l'orientation est modifiée transitoirement par l'expérience sensorielle sont également mal compris. Une étude récente fournit un mécanisme potentiel crédible (Girardin & Martin, 2009), même si ce n'est pas nécessairement celui qui est impliqué dans la plasticité expérience-dépendante. Après avoir déterminé la sélectivité à l'orientation de neurones situés dans deux sites séparés de 200 microns, Girardin et Martin ont inactivé localement le cortex à l'un des sites par une injection de GABA. Ils ont observé des changements en majorité attractifs, mais également des changements répulsifs de la préférence du site non inactivé par rapport à l'orientation préférée du site inactivé. Leur modèle pour les changements attractifs est relativement simple : localement, le GABA inhibe les interneurons inhibiteurs, ce qui lève l'inhibition sur les cellules pyramidales du site inhibé. Comme celles-ci projettent latéralement sur les neurones ayant des propriétés de réponse similaires, incluant ceux du site non inhibé, le signal en provenance du site inhibé devient plus fort, causant un changement attractif, i.e. dans la direction de l'orientation préférée du site inhibé. Cependant, ce modèle, qui est une conjecture, ne fournit pas de mécanisme pour les changements répulsifs.

Une autre question est la relation entre la plasticité des aires V1 et MT. Les résultats de Kohn et Movshon (2004) indiquent que la plasticité dans MT précède celle de V1, ce qui est étonnant et suggère que des signaux en provenance de MT, qui se trouve plus en aval dans la hiérarchie des aires visuelles, participent à la plasticité dans V1. De manière générale, les données disponibles sur la plasticité de la sélectivité à l'orientation ne permettent pas de proposer un modèle fonctionnel qui expliquerait l'origine des changements. La raison principale, comme mentionné ci-dessus, est qu'il n'existe pas de consensus sur l'origine de l'émergence de la sélectivité à l'orientation elle-même. Ne sachant pas précisément comment elle émerge, il est délicat de suggérer des mécanismes explicatifs de ses changements à court terme. En théorie, des changements dans les signaux que reçoit un neurone, qu'ils soient émis en amont, en aval ou bien depuis le même niveau

hiérarchique, pourraient provoquer les changements observés. On sait par contre que la quasi-totalité des neurones que nous avons enregistré sont de type complexe. Les cellules complexes se répartissent dans toutes les couches corticales de V1. Cela est en accord avec les résultats de Dragoi *et al.* (2000) qui observent de la plasticité pour la sélectivité à l'orientation dans toutes les couches corticales.

Bien que les mécanismes causant la plasticité à court terme de la sélectivité à l'orientation soient mal compris, et que cette thèse se concentre sur la caractérisation du phénomène plutôt que ses mécanismes sous-jacents, deux études précédemment citées pointent vers un type de mécanisme en particulier (Dragoi *et al.*, 2001 ; Girardin & Martin, 2009). Dans ce modèle, les changements de l'orientation préférée d'un neurone seraient causés par une modification des signaux qu'il reçoit des neurones sélectifs à l'orientation situés dans les colonnes avoisinantes. Ces signaux sont portés par des connexions latérales excitatrices, et forment une distribution d'afférences transmettant au neurone cible de l'information sur les orientations présentes dans les champs récepteurs des neurones avoisinants. Une modification de l'activité des neurones avoisinants changera les signaux portés par ces connexions latérales, et par conséquent le profil de réponse du neurone cible. Sachant que les connexions latérales excitatrices existent uniquement entre neurones aux orientations préférées similaires, cela expliquerait pourquoi la plasticité ne se produit que pour des stimuli adaptants dont les propriétés sont proches du stimulus préféré du neurone. Ce modèle est néanmoins simplifié à l'extrême, car les connexions latérales sont réciproques, et la modification de l'activité des neurones avoisinants n'est pas expliquée.

Perspectives

Techniquement, les futures expériences dans ce domaine usent de la combinaison de l'imagerie optique et de l'électrophysiologie d'une part, et des méthodes de la neuroscience computationnelle d'autre part pour essayer de prendre en compte la complexité des réseaux corticaux et de leur dynamique. Des expériences en cours au laboratoire de S.

Molotchnikoff utilisent l'imagerie optique avec un protocole similaire à celui utilisé dans les études d'adaptation de cette thèse. Les résultats préliminaires indiquent que les changements observés en électrophysiologie font partie de changements à plus large échelle. De plus, les changements, attractifs ou répulsifs par rapport à l'orientation adaptante ne semblent pas distribués de manière aléatoire. Ultimement, les cartes de plasticité, si elles s'avèrent aussi stables que les autres cartes, pourraient révéler un niveau additionnel de cartographie fonctionnelle. Il serait particulièrement intéressant de voir la relation spatiale entre les cartes de plasticité et les autres cartes fonctionnelles (orientation, dominance oculaire,...).

Pour pallier à certaines limitations liées aux stimuli utilisés lors de l'adaptation, de plus en plus de groupes étudient l'adaptation lors du visionnement de scènes naturelles (e.g. V. Dragoi). Une des difficultés inhérentes aux images naturelles est leur complexité, en particulier si elles sont animées. En effet, contrairement aux stimuli simples, comme une barre lumineuse ou un 'grating', il est nécessaire d'analyser l'image afin de savoir exactement à quels attributs visuels le neurone enregistré répond. Cette étape d'analyse supplémentaire introduit certaines incertitudes liées à l'analyse statistique des propriétés de l'image, mais en contrepartie les images naturelles permettent de travailler avec des réponses neuronales complexes, similaires à celles présentes en perception normale, sans les inconvénients de l'anesthésie ou des stimuli simples.

6. CONCLUSION

Cette thèse de doctorat a contribué à l'avancement des connaissances dans deux directions. Premièrement, nous avons décrit de nouvelles configurations visuelles capables de moduler l'activité synchrone des neurones visuels. Ces résultats s'ajoutent aux études sur le liage des attributs de l'objet ('binding') par la synchronisation de l'activité neuronale. De plus, ils suggèrent un rôle additionnel de la synchronisation comme signal de la salience d'un stimulus visuel, et potentiellement, du mouvement relatif du sujet par rapport à l'environnement visuel.

Nous avons également contribué à une meilleure description des conditions sous lesquelles la plasticité des propriétés de réponse neuronale se produit. La plasticité induite par l'adaptation à l'environnement visuel est une propriété du système visuel qui a des avantages et des inconvénients au niveau perceptuel. Nos résultats révèlent la richesse des mécanismes impliqués dans cette plasticité, et son rôle potentiel dans l'adaptation perceptuelle. Ils contribuent à la description des capacités adaptatives du cortex visuel, une étape qui mènera ultimement à une analyse coûts/bénéfices complète de la plasticité.

Finalement, nous avons démontré la relation dynamique entre les propriétés de réponse et la synchronisation des décharges des neurones de V1.

Les résultats de cette thèse, et la littérature, suggèrent que la plasticité du système visuel causée par l'expérience visuelle est un phénomène dont la description a significativement progressé durant la dernière décennie. Par contre, les mécanismes sous-jacents sont encore bien mal compris, et impliquent des dynamiques complexes des réseaux corticaux. Quant au codage neural, la discussion a commencé il y a quasiment un siècle. Mais la question est au moins un ordre de grandeur plus complexe que pour la plasticité des propriétés de réponse des neurones. Les codes basés sur le taux de décharge sont ambigus à l'échelle du neurone et nécessitent de considérer une population de neurones pour avoir une représentation correcte de l'environnement sensoriel. Les codes temporels résolvent les problèmes associés aux codes par le taux de décharge, et les neurones semblent parfaitement capables de gérer des codes avec une précision temporelle de l'ordre de la

milliseconde. La variété et la puissance des codes temporels à représenter de l'information est impressionnante et fait l'objet de nombreuses études théoriques. Cependant, les preuves expérimentales ne sont pas entièrement convaincantes.

Les avancées techniques rendent possible de mesurer l'activité électrique de plusieurs neurones simultanément, et de faire la corrélation temporelle entre plusieurs cellules. Cela ouvre une perspective nouvelle dans l'investigation des fonctions nerveuses. En fait, c'est la direction que devraient prendre les études électrophysiologiques qui s'intéressent au codage de l'information sensorielle par les neurones. Il est nécessaire aujourd'hui d'enregistrer l'activité de populations de neurones, car dans le cas contraire, il est tout simplement impossible de détecter la plupart des codes temporels.

Bibliographie

- Adrian ED & Zotterman Y (1926). The impulses produced by sensory nerve endings: Part 3. Impulses set up by Touch and Pressure. *J Physiol* **61**, 465-483.
- Averbeck BB & Lee D (2004). Coding and transmission of information by neural ensembles. *Trends Neurosci* **27**, 225-230.
- Barlow HB (1972). Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* **1**, 371-394.
- Bullier J. (2004). Communications between cortical areas of the visual system. In *The visual neurosciences, Vol.1*, ed. Chalupa LM & Werner JS, pp. 522-540. MIT Press, Cambridge.
- Buzsaki G & Draguhn A (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* **304**, 1926-1929.
- Casagrande VA & Xu X. (2004). Parallel visual pathways : a comparative perspective In *The visual neurosciences, Vol.1*, ed. Chalupa LM & Werner JS, pp. 494-506. MIT Press, Cambridge
- Castelo-Branco M, Neuenschwander S & Singer W (1998). Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat. *J Neurosci* **18**, 6395-6410.
- Crair MC, Gillespie DC & Stryker MP (1998). The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. *Science* **279**, 566-570.
- Dragoi V, Rivadulla C & Sur M (2001). Foci of orientation plasticity in visual cortex. *Nature* **411**, 80-86.
- Engel AK & Singer W (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* **5**, 16-25.
- Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R & Massey JT (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* **2**, 1527-1537.
- Ghisovan N, Nemri A, Shumikhina S & Molotchnikoff S (2008). Visual cells remember earlier applied target: plasticity of orientation selectivity. *PLoS One* **3**, e3689.

- Ghisovan N, Nemri A, Shumikhina S & Molotchnikoff S (2009). Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex. *Neuroscience* **164**, 1274-1283.
- Gibson J & Radner M (1937). Adaptation, after-effect and contrast in the perception of tilted lines. *J Exp Psychol* **12**, 453-467.
- Girardin CC & Martin KA (2009). Inactivation of lateral connections in cat area 17. *Eur J Neurosci* **29**, 2092-2102.
- Godde B, Leonhardt R, Cords SM & Dinse HR (2002). Plasticity of orientation preference maps in the visual cortex of adult cats. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 6352-6357.
- Gray CM & Viana Di Prisco G (1997). Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat. *J Neurosci* **17**, 3239-3253.
- Groh JM, Seidemann E & Newsome WT (1996). Neurophysiology: neural fingerprints of visual attention. *Curr Biol* **6**, 1406-1409.
- Hartline HK (1938). The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *Am J Physiol* **121**, 400-415.
- Hubel DH & Wiesel TN (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol* **148**, 574-591.
- Hubel DH & Wiesel TN (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* **160**, 106-154.
- Hubel DH & Wiesel TN (1965). Receptive Fields and Functional Architecture in Two Nonstriate Visual Areas (18 and 19) of the Cat. *J Neurophysiol* **28**, 229-289.
- Hubel DH & Wiesel TN (1974). Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *J Comp Neurol* **158**, 267-293.
- Johnson DH, Gruner CM, Baggerly K & Seshagiri C (2001). Information-theoretic analysis of neural coding. *J Comput Neurosci* **10**, 47-69.
- Jurjut OF, Nikolic D, Pipa G, Singer W, Metzler D & Muresan RC (2009). A color-based visualization technique for multielectrode spike trains. *Journal of neurophysiology* **102**, 3766-3778.
- Kohn A & Movshon JA (2004). Adaptation changes the direction tuning of macaque MT neurons. *Nat Neurosci* **7**, 764-772.

- König P, Engel AK, Lowel S & Singer W (1993). Squint affects synchronization of oscillatory responses in cat visual cortex. *Eur J Neurosci* **5**, 501-508.
- Kreiter AK & Singer W (1996). Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *J Neurosci* **16**, 2381-2396.
- Kuffler SW (1953). Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* **16**, 37-68.
- Livingstone M & Hubel D (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* **240**, 740-749.
- Milner PM (1974). A model for visual shape recognition. *Psychol Rev* **81**, 521-535.
- Mountcastle VB (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* **20**, 408-434.
- Olshausen BA & Field DJ (2004). Sparse coding of sensory inputs. *Curr Opin Neurobiol* **14**, 481-487.
- Olshausen BA & Field DJ (2005). How close are we to understanding v1? *Neural computation* **17**, 1665-1699.
- Orban GA (1984). *Neuronal operations in the visual cortex*. Springer-Verlag, Berlin.
- Pareti G & De Palma A (2004). Does the brain oscillate? The dispute on neuronal synchronization. *Neurol Sci* **25**, 41-47.
- Payne BR & Peters A. (2002). The concept of cat primary visual cortex. In *The cat primary visual cortex*, ed. Payne BR & Peters A, pp. 1-129. Academic Press, London.
- Peters A & Payne BR (1993). Numerical relationships between geniculocortical afferents and pyramidal cell modules in cat primary visual cortex. *Cereb Cortex* **3**, 69-78.
- Pettigrew JD, Nikara T & Bishop PO (1968). Responses to moving slits by single units in cat striate cortex. *Exp Brain Res* **6**, 373-390.
- Quiroga RQ, Kreiman G, Koch C & Fried I (2008). Sparse but not 'grandmother-cell' coding in the medial temporal lobe. *Trends Cogn Sci* **12**, 87-91.
- Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G, Koch C & Fried I (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* **435**, 1102-1107.

- Ritz R & Sejnowski TJ (1997). Synchronous oscillatory activity in sensory systems: new vistas on mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* **7**, 536-546.
- Roelfsema PR, Engel AK, Konig P & Singer W (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* **385**, 157-161.
- Samonds JM, Zhou Z, Bernard MR & Bonds AB (2006). Synchronous activity in cat visual cortex encodes collinear and cocircular contours. *J Neurophysiol* **95**, 2602-2616.
- Seth AK, McKinsty JL, Edelman GM & Krichmar JL (2004). Visual binding through reentrant connectivity and dynamic synchronization in a brain-based device. *Cereb Cortex* **14**, 1185-1199.
- Shadlen MN & Movshon JA (1999). Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis. *Neuron* **24**, 67-77, 111-125.
- Shepherd GM (2004). *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, London.
- Skottun BC, De Valois RL, Grosf DH, Movshon JA, Albrecht DG & Bonds AB (1991). Classifying simple and complex cells on the basis of response modulation. *Vision Res* **31**, 1079-1086.
- Thiele A & Stoner G (2003). Neuronal synchrony does not correlate with motion coherence in cortical area MT. *Nature* **421**, 366-370.
- Thorpe S, Delorme A & Van Rullen R (2001). Spike-based strategies for rapid processing. *Neural Netw* **14**, 715-725.
- Tiesinga PH & Sejnowski TJ (2004). Rapid temporal modulation of synchrony by competition in cortical interneuron networks. *Neural computation* **16**, 251-275.
- Uhlhaas PJ, Pipa G, Lima B, Melloni L, Neuenschwander S, Nikolic D & Singer W (2009). Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Front Integr Neurosci* **3:17**
- Ungerleider LG & Mishkin M. (1982). Two cortical visual systems. In *Analysis of visual behavior*, ed. Ingle DG, Goodale MA & Mansfield RJQ, pp. 549-586. MIT Press, Cambridge.
- Ungerleider LG & Pasternak T. (2004). Ventral and dorsal cortical processing streams. In *The visual neurosciences, Vol.1*, ed. Chalupa LM & Werner JS, pp. 541-562. MIT Press, Cambridge

- Usrey WM & Reid RC (1999). Synchronous activity in the visual system. *Annu Rev Physiol* **61**, 435-456.
- Van Essen DC. (2004). Organization of visual areas in macaque and human cerebral cortex. In *The visual neurosciences, Vol.1*, ed. Chalupa LM & Werner JS, pp. 507-521. MIT Press, Cambridge.
- VanRullen R, Guyonneau R & Thorpe SJ (2005). Spike times make sense. *Trends Neurosci* **28**, 1-4.
- von der Malsburg C (1981). *The correlation theory of brain function*. Internal Report 81-2, Dept. of Neurobiology, Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany. Reprinted in: Domany E, van Hemmen JL, Schulten K (eds) *Models of neural networks II* (1994). Springer, Berlin.
- von der Malsburg C (1999). The what and why of binding: the modeler's perspective. *Neuron* **24**, 95-104, 111-125.
- Zipser K, Lamme VA & Schiller PH (1996). Contextual modulation in primary visual cortex. *J Neurosci* **16**, 7376-7389.

Curriculum vitae

Éducation universitaire

- 2003-présent **Ph.D.** Sciences Biologiques, Université de Montréal, QC, Canada
- 2000-2002 **M.Sc.** Physiologie et Biologie Mathématique, Université Joseph Fourier, Grenoble, France/ Université Pierre et Marie Curie, Paris, France
- 1996-1999 **B.Sc.** Biologie Cellulaire et Physiologie, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Écoles internationales

- Ottawa Computational Neuroscience summer course 2009, Ottawa, Canada
- Okinawa Computational Neuroscience Course, Okinawa 2007, Japan
- Advanced Quantitative Methods summer school 2004, University de Montréal/McGill, QC, Canada

Expérience en recherche

- 2003-présent Recherche de doctorat @ UdeM (Stéphane Molotchnikoff, PhD)
- 2001-2002 Recherche de maîtrise @ UJF (Jean-Louis Martiel, PhD)
- 2001 Recherche de maîtrise @ UPMC (Robert Costalat, Bruno Delord, PhD)
- Été 2000 Stage de 5 semaines, INSERM, Unité 515 « Croissance, différenciation et processus tumoraux », Paris, France
- Été 1999 Stage de 6 semaines, Laboratoire de Neurogénétique Moléculaire, Institut des Neurosciences (UMR 7624), Paris, France

Enseignement

- Chef démonstrateur pour les TP “Respiration, circulation, excrétion” (BIO3674) et “Physiologie nerveuse et musculaire” (BIO3661), Dépt. de Sciences Biologiques, Université de Montréal.
- Démonstrateur pour les TP “Respiration, circulation, excrétion” (BIO3674), “Physiologie nerveuse et musculaire” (BIO3661), “Physiologie animale” (BIO1634), “Physiologie comparée” (BIO2625), Dépt. de Sciences Biologiques, Université de Montréal.
- Conférencier invité, “Introduction à Matlab”, *Atelier méthodes en neurosciences*, Département de physiologie, Université de Montréal.

Prix et distinctions

- 2009 Bourse, Ottawa Computational Neuroscience summer school, Ottawa, Canada
- 2007 Bourse, Okinawa Computational Neuroscience Course, Okinawa, Japan
- 2005 Prix de la meilleure présentation par affiche, 14^{ème} journées scientifiques, CERNEC
- 2004 Prix d'excellence académique, Dépt. De Sciences Biologiques, U. de Montréal

Bourses de voyage : European Conference on Visual Perception 2006, St-Petersbourg, Russie ; Coherent Behavior in Neuronal Networks 2007 workshop, Mallorca, Espagne ; Neuroinformatics 2008/ INCF autumn school, Stockholm, Suède.

Affiliations

Éditeur associé de Scholarpedia (www.scholarpedia.org)

Membre de : The Physiological Society, Society for Neuroscience

Publications

1. **Nemri A**, Ghisovan N, Shumikhina S, and Molotchnikoff S. (2009) Adaptive behavior of neighboring neurons during adaptation-induced plasticity of orientation tuning in V1. *BMC Neurosci* **10**:147
2. Ghisovan N, **Nemri A**, Shumikhina S, Molotchnikoff S. (2009) Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex. *Neuroscience* **164**:1274-1283
3. Ghisovan N, **Nemri A**, Shumikhina S and Molotchnikoff S (2008) Synchrony between orientation-selective neurons is modulated during adaptation-induced plasticity in cat visual cortex. *BMC Neurosci* **9**:60
4. Ghisovan N, **Nemri A**, Shumikhina S, Molotchnikoff S (2008) Visual Cells Remember Earlier Applied Target: Plasticity of Orientation Selectivity. *PLoS ONE* **3**(11): e3689. doi:10.1371/journal.pone.0003689

Nemri A & Molotchnikoff S. Pair-wise synchrony and firing rate in response to motion patterns in cat V1. *Soumis*

Nemri A, Ghisovan N, Shumikhina S, and Molotchnikoff S. A limit to feature binding by synchrony in V1. *En préparation*

Nemri A. Santiago Ramón y Cajal. Scholarpedia. *En préparation*

Mini-revues, commentaires

Ghisovan N & **Nemri A** (2008) How fast can we adapt? *J Physiol.* 586(5): 1213-1214.

Nemri A & Ghisovan N (2007) Dendritic spines: it takes two to make an impression. *J Physiol.* 582(1): 16-17.

